

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série U, N° 81

SUR QUELQUES
SULFAMIDES - AMIDINES

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le

1943

PAR

Yvette CHEVRIER

Pharmacien

JURY { MM. R. DELABY, *Président.*
P. FLEURY, *Professeur.*
C. BEDEL, *Maître de Conférences.*

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1943

FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

Nom du Candidat : **CHEVRIER.**

Prénom : **Yvette.**

Nom de jeune fille :

Date de la soutenance : 3 juillet 1943

Numéro d'ordre : 81.

1

CHEVRIER (Yvette). — Sur quelques Sulfamides - Amidines. — Paris, Maloine, édit., 1943, in-8°, 70 p.

*Th. Pharm. Doct. Univ. Paris, 1943.
Série U. N° 81.*

2

CHEVRIER (Yvette). — Sur quelques Sulfamides - Amidines. — Paris, Maloine, édit., 1943, in-8°, 70 p.

*Th. Pharm. Doct. Univ. Paris, 1943.
Série U. N° 81.*

3

CHEVRIER (Yvette). — Sur quelques Sulfamides - Amidines. — Paris, Maloine, édit., 1943, in-8°, 70 p.

*Th. Pharm. Doct. Univ. Paris, 1943.
Série U. N° 81.*

4

CHEVRIER (Yvette). — Sur quelques Sulfamides - Amidines. — Paris, Maloine, édit., 1943, in-8°, 70 p.

*Th. Pharm. Doct. Univ. Paris, 1943.
Série U. N° 81.*

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série U, N° 81

SUR QUELQUES
SULFAMIDES - AMIDINES

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le

1943

PAR

Yvette CHEVRIER

Pharmacien

JURY

MM. R. DELABY, *Président.*

P. FLEURY, *Professeur.*

C. BEDEL, *Maître de Conférences.*

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1943

Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION

MM. DAMIENS, *Doyen*, O. ✱, **OL**.
H. HERISSEY, *Assesseur*, O. ✱, **OL**.
H. J. LIONNET, *Secrétaire*, **OL**.

PROFESSEURS

MM. DAMIENS, O. ✱, OL .	Chimie minérale.
HERISSEY, O. ✱, OL .	Chimie biologique.
SOMMELET, ✱, OL .	Chimie organique.
FABRE, ✱, OL .	Toxicologie.
LAUNOY, O. ✱, OL .	Zoologie.
DELABY, ✱, OL .	Pharmacie chimique.
PICON, ✱, OL .	Physique.
MASCRE, ✱, OL .	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale.
BACH, ✱, OL .	Botanique.
FLEURY, OL .	Chimie analytique.
RÉGNIER, OL .	Microbiologie.
JANOT, OA .	Pharmacie galénique.

Doyens honoraires : MM. RADAIS, O. ✱, **OL**. — GUÉRIN, O. ✱, **OL**.

Professeurs honoraires :

MM. DELÉPINE, O. ✱, **OL** et LEBEAU, O. ✱, **OL**, Membres de l'Institut.
PERROT, C. ✱, **OL**, COUTIÈRE, O. ✱, **OL**, BOUGAULT, O. ✱, **OL**,
LUTZ, ✱, **OL**, GORIS, O. ✱, **OL**.

MAITRES DE CONFÉRENCES

BEDEL, ✱, OL .	Minéralogie, Législation et Déontologie pharmaceutiques.
CHARONNAT, OL .	Hydrologie et Hygiène.
VALETTE, OA .	Cryptogamie et Technique microbiologique. Pharmacodynamie.
FONTAINE.	Histoire naturelle.
GUILLLOT.	Sciences physiques et chimiques.
PARIS.	Sciences naturelles.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DOMANGE, OA , trav. pratiques de 1 ^{re} année.	Chimie générale et pharmaceutique.
GAUTIER, OA , trav. prat. de 2 ^e et 3 ^e année.	Chimie analytique.
N.	Micrographie.
CORRIEZ, OA .	Physique.
DAVID, OL .	Microbiologie.
COURTOIS.	Chimie biologique, Bromatologie et Pharmacie chimique.

Bibliothécaire en Chef : M. GARNIER, **OA**

Bibliothécaire : M^{lle} LAVAUD, **OA**.



A MONSIEUR LE PROFESSEUR DELABY

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris
Chevalier de la Légion d'honneur

*En témoignage de ma profonde et respec-
tueuse gratitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FLEURY

A MONSIEUR BEDEL

Maitre de Conférences à la Faculté

Hommage de respectueuse reconnaissance.

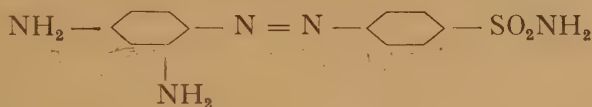
A MES PARENTS

SUR QUELQUES SULFAMIDES - AMIDINES

INTRODUCTION

G. DOMAGK (24) (25), le 15 février 1935, dans son article intitulé: *Contribution à la chimiothérapie des maladies bactériennes*, bouleversa la thérapeutique des infections microbiennes en créant la sulfamidothérapie susceptible de remplacer la sérothérapie.

En effet, cet auteur, utilisant la streptococcie expérimentale chez la souris, découvrit l'activité du *Prontosil* ou *Rubiazol*, sulfamido 4, diamino-2', 4' azobenzène, colorant azoïque préparé par F. MIETZSCH et J. KLARER (8).



Il est curieux de noter que la chimiothérapie antiprotozoaire, connue depuis longtemps déjà, eut également pour point de départ une matière colorante le *trypanorouge* (ERHLICH et SHIGA, 1904).

Les travaux de G. DOMAGK furent repris en France par C. LEVADITI et A. VAISMAN (52) (53), en Angleterre par COLEBROOK et KENNY. Mais M. et M^{me} J. TREFOUËL, F. NITTI, D. BOVET (64, 80, 81) travaillant dans le laboratoire de E. FOURNEAU à l'Institut Pasteur étudièrent les

relations existant entre la constitution chimique et l'activité thérapeutique et, malgré les controverses de P. GLEY et A. GIRARD (36) établirent avec certitude que la molécule du p. aminosulfamidobenzène, $\text{NH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2 - \text{NH}_2$, produit de la scission du Prontosil par hydrogénation de la fonction azoïque, est le groupement actif (p. aminophénylsulfamide ou 1162 F.). Tous les organo-soufrés proposés par la suite en dérivent par substitution soit sur NH_2 , soit sur SO_2NH_2 .

De l'étude des composés voisins, M. et M^{me} J. TREFOUËL, NITTI F. et BOVET D. conclurent :

1° à la nécessité de la position para pour SO_2NH_2 et NH_2 ;

2° à la présence indispensable du reste sulfonamide lequel ne peut être remplacé par aucun des groupements suivants : NH_2 , CN , SO_3H , AsO_3H , CO NH_2 ;

3° à la possibilité de substitution dans SO_2NH_2 et NH_2 dans le but soit de diminuer la toxicité, soit d'étendre la polyvalence à certains germes;

4° à l'impossibilité de substituer davantage le noyau sans faire baisser l'activité;

5° à l'inutilité de la multiplication des groupements sulfamides. Ces déductions sont en accord avec celles de CROSSLEY M. L., NORTHEY E. H. et HULTQUIST E. M. (21).

Ces travaux furent couronnés d'une façon éclatante par les résultats obtenus.

Les nouveaux composés, dont le premier fut préparé par GELMO P. (32) dès 1908, sont des agents anti-infectieux puissants, polyvalents, agissant surtout sur le streptocoque, le méningocoque, le gonocoque, bactériostatiques précieux dont le champ d'action est particulièrement vaste. Si quelques accidents furent à déplorer (solvant : diéthylène glycol), ils peuvent être attribués à l'emploi

inconsidéré de ces médicaments au moment où les règles de leur emploi thérapeutique n'étaient pas établies avec netteté ainsi qu'à l'existence de sulfamidorésistances.

WOODS et ses collaborateurs attirèrent l'attention sur l'action antisulfamide de l'acide p. amino-benzoïque dont KÜHN R. (48) mit en évidence le rôle de vitamine de croissance des bactéries. Dans la chimiothérapie entre donc en jeu une réaction de déplacement suivant la loi de l'action de masse entre les systèmes vitamine-bactérie et médicament-sulfamide, réaction semblable dans son mécanisme à celle de l'empoisonnement par l'oxyde de carbone.

Les bactéries posséderaient une protéine spécifique s'unissant aussi bien avec les acides carbonés (p. amino-benzoïque) qu'avec les acides sulfonés (sulfanilique). A noter également que la bactérie a de 200 à 20.000 fois moins d'affinité pour le poison que l'on veut introduire que pour les vitamines. La nécessité s'ensuit d'exclure de l'organisme toute substance riche en acide p. aminobenzoïque, la novocaïne par exemple.

Malgré quelques petites réserves, cette nouvelle chimiothérapie a entièrement modifié la thérapeutique de nombreuses affections microbiennes et cela d'une façon extrêmement brillante.

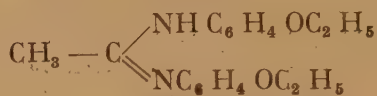
A côté de ces médicaments tant utilisés dans ces dernières années, il en est d'autres à activité très variée, mais dont l'utilisation est loin d'être nettement définie : ce sont les *amidines* caractérisées par la présence du groupement

fonctionnel $\text{—C} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{array}$ et les *guanidines* qui présentent le groupement voisin $\text{—NH—C} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{array}$.

Il est impossible d'énoncer des règles fixes, mais les propriétés suivantes ont été reconnues aux guanidines et à certaines amidines :

- 1° action anesthésique locale ;
- 2° action hypoglycémiant ;
- 3° augmentation de la pression sanguine ;
- 4° action antiseptique ;
- 5° action trypanocide.

1° HILL J. A. et RABINOWITZ I. (39) ont cherché à modifier la structure de l'*holocaïne* :

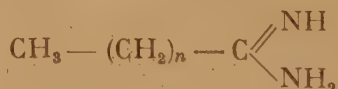


anesthésique efficace en ophtalmologie, dans le but de diminuer sa toxicité et de réduire l'irritation produite. Ils ont préparé des phénylureides des amidines. POULSSON E. (70) a étudié les dérivés anesthésiques des guanidines.

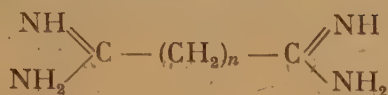
EASSON A. P. T. et PYMAN F. L. (27) ont remarqué la similitude de structure entre le groupement amidine et le radical carboxyle de nombreux anesthésiques locaux. Ils ont constaté que les aminobenzamidines sont inactives ainsi que les dérivés diméthoxy ; par contre, les dérivés carbéthoxybenzamidines et carbéthoxyphénylguanidines sont actifs. Les amidines d'acides gras, substituées à l'azote par des restes aromatiques, possèdent cette propriété (9), DEGNAN W. M. et POPE F. B. (23) la constatent chez les N-alcoylfuramidines.

2° L'action hypoglycémiant a été mise en évidence par BROOM W. A. (17) chez plusieurs guanidines et amidines, en particulier :

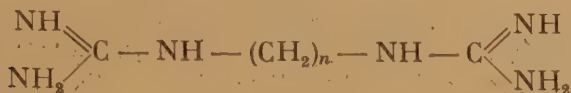
amidines simples d'acides gras monobasiques :



diamidines d'acides gras bibasiques :



et diguanidines :



Pour lui, les mono et diguanidines agissent mieux que les mono et diamidines et les diamidines et diguanidines mieux que les dérivés mono correspondants. Les plus hypoglycémiantes sont des diamidines semblables aux séries synthétiques des guanidines ; l'activité et la toxicité croissent avec la longueur de la chaîne méthylénique reliant les restes guanidines et amidines. Le maximum est atteint pour $n = 8$ ou 10 . L'adrénaline et le glucose sont impuissants à relever le taux du sucre sanguin.

3° Certaines amidines aliphatiques augmentent la pression sanguine (9) contrairement à l'acétamidine et aux amidines aryliques ou arylaliphatiques, exemple : la p. hydroxyphénylacétamidine préparée par EASSON et PYMAN.

4° Ces auteurs ont constaté le pouvoir antiseptique du sulfate d'hydroxybenzamidine vis-à-vis du colibacille.

5° Enfin, ces mêmes auteurs ont essayé la diméthoxy-3, 4 benzamidine et la p. carbéthoxyphénylguanidine. Ces corps n'ont aucune action trypanocide. Cette idée fut reprise par LAMB I. D. et WHITE A. C. (49), KING H., LOURIE E. M. et YORKE W. (43). Sont trypanocides les diguanidines et les diamidines à longue chaîne méthylénique :

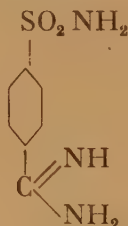
$n = 10$ ou 11 pour les diguanidines

$n = 11$ pour les diamidines.

LOURIE E. M. et YORKE W. (56) les essayèrent vis-à-vis de *Trypanosoma rhodesiense* de la souris ; ADLER S. et RACHMILEWITZ M. (1) vis-à-vis de *Leishmania infantum* et ADLER S. et TCHERNOMORETZ I. (2) vis-à-vis de *Leishmania Donovanii*. Tous sont d'accord pour reconnaître au diamidino-4,4' stilbène le maximum d'efficacité. Ces résultats ont été confirmés l'année dernière par divers auteurs qui examinèrent une autre diamidine, le diamidinodiphenoxypentane (34, 35, 51, 73) *.

Tandis que le pouvoir bactériostatique des sulfamides est bien établi, CHOUDHURY A. K. et BASU U. (18) leur ont trouvé des propriétés anesthésiques et DROZDOV N. S. (26) des propriétés trypanocides. On peut donc se demander si des corps possédant les deux fonctions sulfamide et amidine n'auraient pas une activité accrue.

C'est ce que pensa M. le Professeur DELABY qui nous a confié l'étude de la p. sulfamidobenzamidine



et de quelques dérivés de la fonction sulfamide de celle-ci.

* Nota : Ce travail étant en cours d'impression nous avons eu connaissance d'un extrait de l'article suivant :

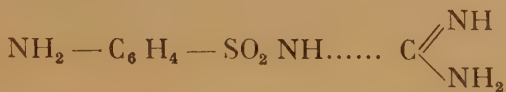
Comparaison chimiothérapique de l'action trypanocide de quelques diamidines aromatiques (ASHLEY J. N., BARBER H. J., EWINS A. J., NEWBERY G. et SELP A. D. H. J. Chem. Soc., février 1942, p. 103-116, (91) dont, en raison des circonstances, nous n'avons pu nous procurer l'original.

Les composés les plus actifs sont ceux du type :

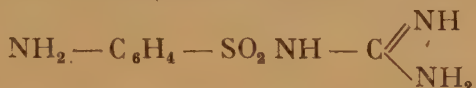


où X est une simple chaîne aliphatique dans laquelle un ou plusieurs groupes CH_2 sont remplacés par de l'oxygène ou est une liaison éthylénique semblable à celle des stilbènes.

Nous avons relevé un sulfamide substitué dans le groupe sulfonamide par un reste alcoylamidine (14) de formule :



et un sulfamide dans lequel le reste de la guanidine est substitué dans le groupe sulfone (12) de formule :



mais les deux fonctions sulfamide et amidine que nous envisageons greffées sur le même noyau n'ont pas encore été étudiées dans ces conditions.

Nous avons divisé l'exposé de ce travail en trois parties.

1^{re} partie : A. Modes d'obtention des sulfamides.

B. Rapide historique et modes d'obtention des amidines.

2^e partie : Préparation de la p. sulfamidobenzamidine.

3^e partie : Dérivés de substitution à l'azote dans le groupe sulfamide du composé type précédent.

Conclusion.

Avant de commencer l'exposé de ces travaux, je suis heureuse de trouver ici l'occasion de dire à M. le Professeur DELABY, qui a bien voulu m'accueillir dans son laboratoire, ma respectueuse reconnaissance et ma profonde gratitude : il n'a cessé de me conseiller et de me guider au cours de ces recherches et je me permets de lui témoigner mon sincère et profond attachement. Je remercie M. HARISPE, cher du laboratoire, de la bienveillante attention avec laquelle il a bien voulu suivre mes travaux. Je n'oublie pas non plus mes camarades du service de micro-analyse du laboratoire dont le concours me fut précieux.

Que M. le Professeur FLEURY et M. le Maître de Conférences BEDEL qui m'ont fait l'honneur d'examiner ce travail veuillent bien agréer l'expression de mes sentiments respectueux.

PREMIÈRE PARTIE

A. — Modes d'obtention des Sulfamides.

L'historique des sulfamides se trouvant dans de nombreux ouvrages, il nous a semblé préférable d'indiquer seulement et le plus brièvement possible les méthodes de préparation utilisées pour obtenir les sulfamides substitués dans le groupement sulfonamide. Leur formule générale est la suivante :



Ces méthodes peuvent se ramener à trois types principaux :



chlorure de p. acétaminobenzènesulfonyle + amine, ensuite désacétylation.

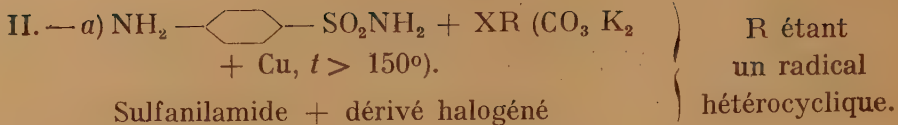
BAUER H. (3), CROSSLEY M. L. (22), GANAPATI K. (30), GRAY W. H. (37), KOLLOFF H. G. (47), MANGINI A. (57, 58), MORREN H. et LEHMANN R. (62), TUDA KYOSUKE (82), WEBSTER G. L. (89).



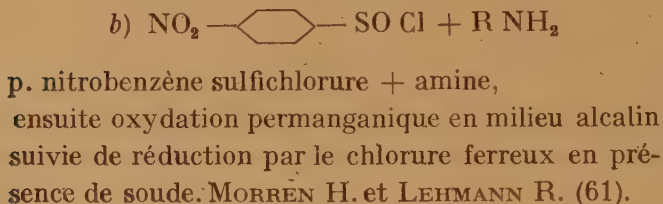
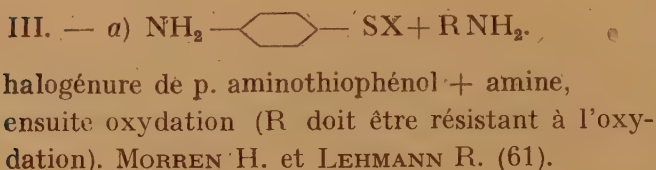
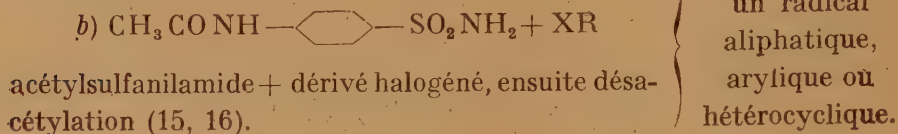
chlorure de p. nitrobenzènesulfonyle + amine, ensuite réduction par l'étain en milieu chlorhydrique.

FOSBINDER J. (29), NARASIMHA RAO (63), brevet anglais (13).

R étant
un radical
aliphatique,
arylique ou
hétérocyclique.



PHILLIPS A. M. (66).



Pour l'obtention de nos dérivés, nous nous sommes inspirée de la première méthode : action de l'amine sur le chlorure de p. acétaminobenzènesulfonyle. Nous avons seulement utilisé ce dernier corps pour la préparation de la (N α pyridyl p. sulfamido) benzamidine. Dans tous les autres cas, l'amine réagit bien sur un sulfochlorure mais, qui possède en outre, le groupement nitrile : chlorure de p. cyanobenzène sulfonyle $\text{CN} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2\text{Cl}$.

B. — Historique et modes d'obtention des Amidines.

C'est en 1857 que STRECKER A. (78) poursuivant ses travaux sur la composition et les transformations des

amides, a étudié le comportement du chlorhydrate d'acétamide sous l'influence de la chaleur. Par chauffage en tube scellé à une température inférieure à 180°, le sel fond simplement sans transformation ; après plusieurs heures de chauffage à 200° on observe la formation d'une phase solide et d'une phase liquide sans aucun dégagement gazeux après refroidissement. A la distillation passe en premier lieu un liquide clair, acide, puis une seconde fraction qui cristallise. Le résidu non volatil est coloré en brun.

Le liquide clair contient :

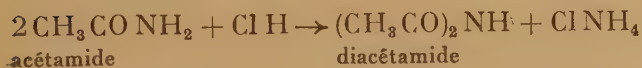
- du chlorure d'acétyle $\text{CH}_3 \text{CO Cl}$ Eb = 60°
- de l'acide acétique $\text{CH}_3 \text{COOH}$ Eb = 120°
- de l'acétonitrile $\text{CH}_3 \text{CN}$ reconnaissable à son odeur.

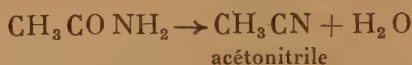
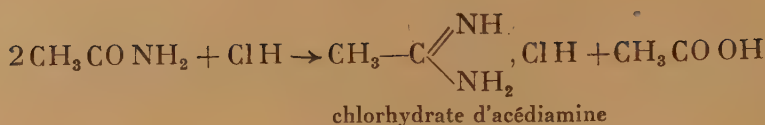
Après rectification de la fraction cristallisée, la majeure partie se dissout dans l'éther, l'autre dans l'alcool. De la solution alcoolique, l'éther précipite d'autres cristaux qui sont du chlorhydrate d'acétamide $\text{CH}_3\text{CO NH}_2, \text{Cl H}$.

Dans la solution étherée précédente se trouve un mélange d'acétamide et de diacétamide $\text{CH}_3\text{CO NH}_2$ et $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{NH}$. Ces résultats sont justifiés par l'analyse.

Le résidu non volatil est constitué de deux parties : l'une soluble, l'autre insoluble dans l'alcool. Cette dernière est du chlorure d'ammonium. La solution alcoolique évaporée abandonne des cristaux souillés de chlorure d'ammonium ; ceux-ci sont purifiés par dissolution dans un mélange d'éther et d'alcool dans lequel le chlorure d'ammonium est insoluble. Par évaporation de la solution éthero-alcoolique on obtient des cristaux auxquels STRECKER donna le nom de « *chlorhydrate d'acédiamine* ».

On peut schématiser la réaction par les équations :

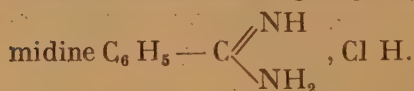




et cette molécule d'eau réagit sur un peu d'acétamide pour donner $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{NH}_3$.

STRECKER obtint les mêmes résultats par l'action du gaz chlorhydrique sec sur l'acétamide, mais il ne réussit pas à isoler la base, celle-ci se décomposant facilement suivant $\text{CH}_3\text{C}(\text{NH}_2) = \text{NH} + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CH}_3\text{COOH} + 2\text{NH}_3$.

Il soumit également le benzamide à l'action de l'acide chlorhydrique sec et nota la formation du chlorhydrate d'une nouvelle base organique qui n'est autre que la benza-



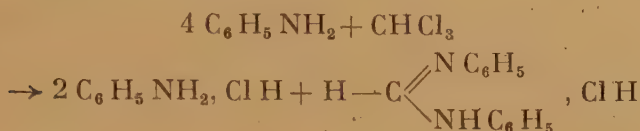
C'est ainsi que cet auteur prépara les premières amidines connues, amidines simples, l'une en série aliphatique, l'autre en série arylique, mais sans leur avoir cependant donné le nom d'amidines.

Ce n'est que bien plus tard, en 1882, que WALLACH O. (86) voulut expliquer le mécanisme de la réaction de STRECKER en envisageant toutefois des amidines substituées. Il envoya un courant de gaz chlorhydrique sec dans du formanilide maintenu liquide à 100°. La masse solide formée se dissout dans l'eau chaude et l'ammoniaque précipite de



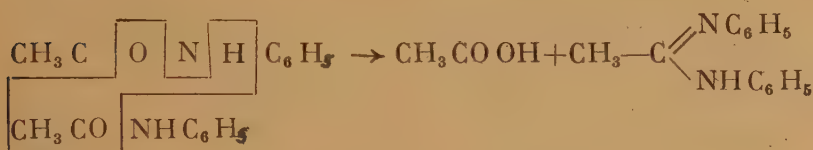
également obtenue par WALLACH O. (85) par l'action du pentachlorure de phosphore sur le formanilide et décou-

verte par HOFMANN W. A. dès 1858 (40). Celui-ci obtenait en effet, le chlorhydrate d'une base nouvelle en chauffant à 180°-190° en tube scellé des volumes égaux de chloroforme et d'aniline ; le chlorhydrate d'aniline formé était dissous dans l'eau et la base précipitée par la potasse et purifiée par recristallisation dans l'alcool :



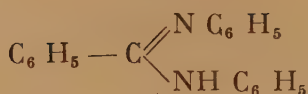
On utilise ce mode de préparation pour obtenir les diphénylbenzamidines (42).

D'autre part, WALLACH soumit l'acétanilide à l'action du gaz chlorhydrique sec et obtint ainsi la diphénylacétamidine. Le mécanisme de la réaction, schématisée par la formule ci-dessous, est certainement plus complexe :



Mais la réaction de STRECKER, d'application facile, conduisit WALLACH aux conclusions suivantes : puisque le gaz chlorhydrique suffit à transformer l'acétanilide en diphénylacétamidine, la réaction doit être plus rapide et plus complète par l'action du chlorhydrate d'aniline sur l'acétanilide. Les faits justifient cette opinion.

En 1858, à peu près en même temps que STRECKER, GERHARDT C. (33) fit agir le pentachlorure de phosphore à 150°-160° sur la sulfophénylbenzoylamide et traita le produit de la réaction par l'ammoniaque ; le benzanilide soumis à l'action successive du pentachlorure de phosphore et de l'aniline le conduisit à la diphénylbenzamidine.



Un peu plus tard, WALLACH O. et HOFFMANN M. (87) opérèrent dans les mêmes conditions avec l'acétanilide et l'éthylacétamide et WALLACH (83, 84) avec l'acétamide et le benzamide. L'action du pentachlorure de phosphore se traduirait par la formation du chlorure d'amide, $\text{RC Cl}_2 \text{NH}_2$, suivie de celle du chlorure d'imine ou iminochlorure, $\text{RC Cl} = \text{NH}$ qui donne les amidines avec les amines.

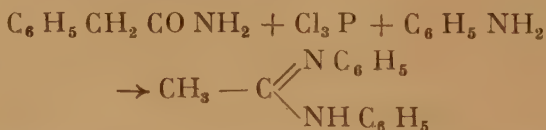
Cette opinion n'est pas partagée par HANTZSCH A. (38) qui ne voit là que des halogénures de nitriles :



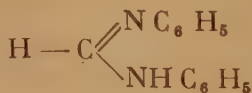
C'est ainsi que dès le début de leur découverte, les amidines substituées furent aussi étudiées que les amidines simples.

La méthode employée par HOFMANN W. A. (41) est à rapprocher de celle de GERHARDT.

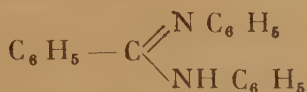
Par l'action du trichlorure de phosphore sur le phénylacétamide en présence d'aniline, on aboutit à ce qu'il appelle « l'éthényle diphényldiamine »



par élimination d'une molécule d'eau entre l'aniline et le phénylacétamide. Les amines primaires, toluidine, naphtylamine, agissent de même ; une amine secondaire, la diphénylamine, donne l'« éthényle triphényldiamine » et, par analogie, HOFMANN appelle « méthényldiphényldiamine » la diphénylformamidine.



Le phénylbenzamide, dans les mêmes conditions, conduit à la diphenylbenzamidine

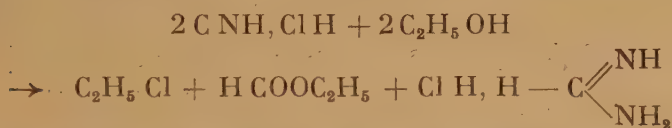


que GERHARDT avait préparée. HOFMANN conclut au rapport existant entre ces bases et celles de STRECKER.

Enfin, dès 1867, nous devons mentionner le travail de GAUTIER A. (31) sur une nouvelle base dérivée de l'acide cyanhydrique. Le chlorhydrate de ce dernier est soumis à l'action de l'alcool absolu refroidi (ceci pour éviter une réaction trop brutale) et on termine l'opération en portant le matras à la température de 100°. On sépare le chlorure d'ammonium formé par filtration, puis fractionne :

- 1° Eb < 20° chlorure d'éthyle ;
- 2° Eb = 55° formiate d'éthyle.

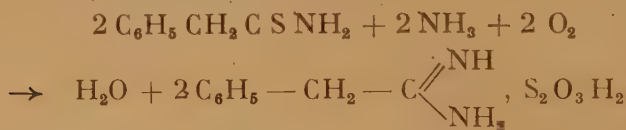
Il reste un résidu non volatil qui est le chlorhydrate d'une base nouvelle :



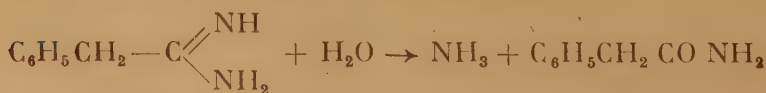
chlorhydrate de formamidine, homologue inférieur du chlorhydrate d'acétamidine découvert par STRECKER.

I. — De ces premiers travaux, seules, les préparations basées sur l'action du gaz chlorhydrique sec sur les amides ont été retenues dans la suite pour la préparation des amidines simples. Le rendement n'est pas satisfaisant, les réactions étant complexes, comme nous l'avons vu pour le « chlorhydrate d'acédiamine ». L'action du penta ou du trichlorure de phosphore et du gaz chlorhydrique sur les amides N. substitués conduit aux amidines substituées ; mais, là également, les réactions sont confuses et aboutissent à des mélanges d'amidines.

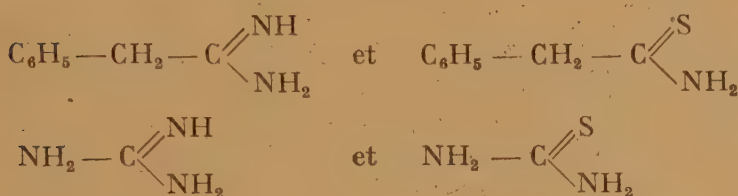
II. — Une seconde méthode de préparation des amidines simples, applicable également aux amidines substituées fut découverte par BERNTHSEN A. (4). A l'occasion de la préparation du phénylacétothiamide par l'action de SH_2 sur une solution alcoolique ammoniacale de cyanure de benzyle il avait mentionné la présence, à côté du soufre, d'une substance organique cristallisant dans la solution par insufflation d'air. Le rendement obtenu est bien meilleur avec de l'ammoniaque aqueuse à 25 %. Dans les deux cas, la solution séparée du produit cristallisé, exposée de nouveau à l'air ou à un nouveau courant de SH_2 , abandonne une nouvelle quantité de cette même substance. La solution ne contient plus de thiamide mais un peu de cyanure de benzyle inattaqué et seulement du phénylacétamide. Cette substance difficilement analysable a pour formule brute $\text{C}_{16} \text{H}_{22} \text{N}_4 \text{S}_2 \text{O}_3$ et sa formation est représentée par l'équation suivante :



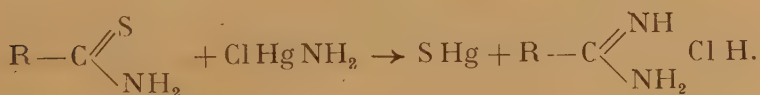
L'action des sels métalliques a permis de conclure à la formation du sel hyposulfureux de l'amidine. C'est ainsi que l'acétate de plomb précipite l'hyposulfite. La solution renferme alors de l'acétate de phénylacétamidine qui, après évaporation à sec et épuisement à l'éther, cristallise très bien. Toutes ces vues sont vérifiées par l'analyse et BERNTHSEN rapproche sa *phénylacédiamine* de l'*acédiamine* de STRECKER. Contrairement à cette dernière, la *phénylacédiamine* a été obtenue à l'état libre, mais dans ce cas elle n'est stable qu'à l'état sec ; en solution, elle est décomposée en phénylacétamide et ammoniac.



En comparant la composition de cette phénylacétamidine avec celle du phénylacétothiamide on trouve entre les deux les mêmes rapports entre la guanidine et la thiourée et signalés par HOFMANN lors de la préparation de la guanidine par désulfuration de la thiourée



Dans cette préparation, HOFMANN employait l'iode, d'autres auteurs utilisent l'oxyde de plomb ou l'oxyde de mercure. Le mécanisme de la réaction de BERNTHSEN est ainsi nettement défini. En premier lieu SH_2 se forme à côté de l'amidine, puis est oxydé par l'air en $\text{S}_2\text{O}_3\text{H}_2$, tandis que pour la guanidine SH_2 disparaît au moyen d'un désulfurant. Cette analogie fut étendue à la préparation des amidines. L'opération est conduite, soit en présence d'air ($\text{S}_2\text{O}_3\text{H}_2$), soit en présence de chlorure de mercure (la réaction aurait lieu aux dépens du chloramidure).



On obtient par cette méthode les amidines substituées, aussi bien que les amidines simples (9, 10, 54).

III. — BERNTHSEN, le premier, ayant remarqué dans la

formule des amidines $\text{R} - \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{NR}' \\ \searrow \text{NR}_2' \end{array}$ les éléments d'un nitrile $\text{R} - \text{C} \equiv \text{N}$ d'une part, et ceux d'une amine NR_3' d'autre part, eut l'idée de la synthèse directe de ces

deux éléments. Il n'aboutit à aucun résultat par l'action du chlorure d'ammonium sur le cyanure de benzyle à 200°. L'acétate d'ammonium conduit à l'amide.

R. von WALTHER et GROSSMANN A. (88) faisant agir le chlorhydrate d'aniline sur le benzonitrile n'obtinrent pas de bons résultats ; l'aniline seule agirait mieux.

Ce n'est que beaucoup plus tard que CORNELL E. F. (19) prépara les amidines par l'action du chlorure d'ammonium sur le nitrile en solution ammoniacale. Le benzonitrile et le propionitrile conduisent respectivement à la benzamidine et à la propionamidine. L'acide cyanhydrique et le cyanogène font exception à cette règle probablement du fait de leur polymérisation.

Les rendements que donne cette méthode sont loin d'être excellents, des mélanges d'amidines étant généralement obtenus. Une grande amélioration est due à BENEDICT et CORNELL qui envisagèrent l'action des amidures alcalins sur les nitriles. Les amidines correspondantes en résultent.

Avant eux, BODROUX F. et TABOURY F. (5) par la même action, avaient conclu à la présence de dérivés sodés des nitriles ; mais ZIEGLER K. et OHLINGER H. (90) utilisant l'amidure de sodium et l'amidure de lithium démontrèrent l'inexactitude de cette opinion. On obtient les dérivés sodés des amidines et l'hydrolyse conduit aux amidines ; malheureusement, les rendements ne seraient pas supérieurs à 30 %. KIRSANOFF A. et POLIAKOWA I. (54) employant la même technique avec des nitriles aromatiques, préconisèrent l'emploi d'un solvant, tel le toluène, régularisant la réaction et augmentant la production d'amidine.

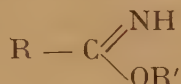
Une suspension très fine d'amidure agit dans le même sens (ZIEGLER).

KIRSANOFF A. et IWASTCHENKO I. (44) opérèrent de la même façon pour les amidines substituées que pour les amidines simples, mais LOTTERMOSER A. (55) fit agir le

sodium sur le nitrile et l'amine en présence d'un solvant. Le rendement serait excellent (80 %).

Nous devons enfin mentionner un cas particulier : les nitriles aromatiques polymérisés, chauffés en tube scellé à 120° en présence d'acide chlorhydrique, conduisent aux amidines. C'est ainsi que la cyaphénine fournit la benza-
midine (6, 68).

IV. — La principale méthode de préparation des amidines simples, applicable également aux amidines substituées, est due à PINNER A. qui utilise comme produits de départ les iminoesters caractérisés par la formule :



C'est en 1877 que PINNER A. en collaboration avec KLEIN F. (67) prépara l'iminoester à partir du benzonitrile et de l'alcool butylique sec par l'action du gaz chlorhydrique sec.

L'iminoester, traité par l'alcool ammoniacal, donne l'amidine. Un peu plus tard, PINNER (69) remplaça l'alcool butylique par l'alcool éthylique. Cet auteur conclut à la possibilité d'addition, à presque tous les nitriles, d'alcool et du gaz chlorhydrique ou bromhydrique avec formation de sels d'iminoesters. Une molécule de nitrile et une molécule d'alcool absorbent 2 molécules de gaz en formant un

produit instable $\text{R} - \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{NH}_2 \\ \searrow \text{OR}' \\ \text{Cl} \end{array}$, Cl H qui par perte de Cl H

donne le chlorhydrate d'iminoester $\text{R} - \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{NH} \\ \searrow \text{OR}' \end{array}$, Cl H.

L'opération doit s'effectuer dans un matériel sec et l'alcool doit être rigoureusement absolu. Les chlorhydrates d'iminoesters sous l'influence de la moindre trace d'humidité se décomposent, en effet, en ester et en chlorure d'ammo-

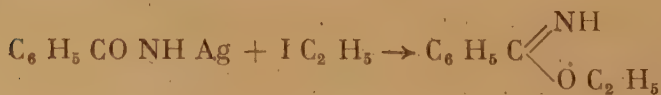
nium. La quantité de gaz chlorhydrique absorbée est déterminée par pesée et doit être un peu inférieure à une molécule par molécule de nitrile. Une trop grande quantité d'alcool est nuisible. Pendant le passage du gaz dans la solution alcoolique de nitrile, la température doit rester basse, c'est pourquoi le récipient dans lequel s'effectue la réaction doit être maintenu dans l'eau glacée. Après saturation, on abandonne la solution quelques jours dans la glacière et le chlorhydrate de l'iminoester cristallise. Tous les nitriles aliphatiques réagissent ainsi. Parmi les nitriles aryliques, ceux qui possèdent un substituant en ortho, par exemple le nitrile O toluïque, ne donnent pas d'iminoester. Les nitriles doivent évidemment être assez basiques pour se combiner avec l'acide chlorhydrique. Suivant la solubilité du nitrile dans l'alcool, il est nécessaire d'ajouter de l'éther ou du benzène (69). SCHMIDT E. utilise l'éther de pétrole (74).

La lessive de soude ou de potasse, ou mieux une solution de carbonate de potassium à 33 % libère l'iminoester libre à partir du chlorhydrate. L'iminoester est extrait à l'éther. Le mélange doit être refroidi.

Les iminoesters libres sont stables vis-à-vis de l'eau mais ils se détruisent peu à peu en nitrile et alcool lors de leur conservation.

STEINKOPF W. et MALINOWSKI W. ont obtenu l'iminoester libre par la seule action de l'alcool sur le nitrile, sans gaz chlorhydrique (75).

Les iminoesters aryliques peuvent également être préparés par l'action d'un iodure d'alcoyle sur le sel argentique des amides (79). Les iminoesters aliphatiques ne sont pas obtenus par la méthode de TAFEL J. et ENOCH C.

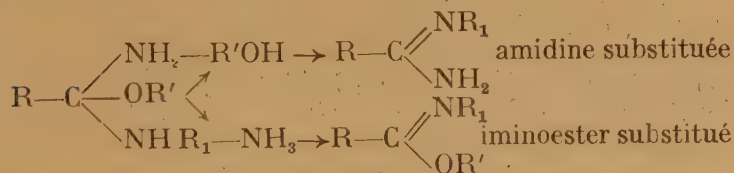
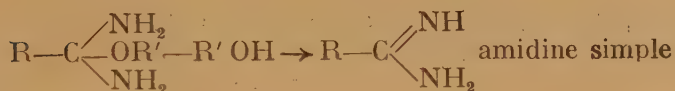
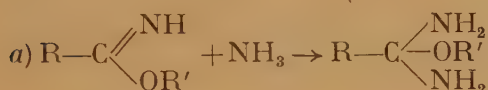


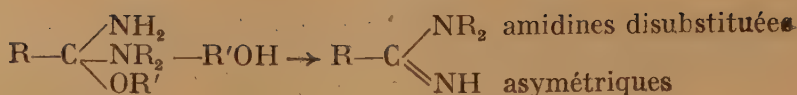
COMSTOCK J. W. et KLEEGERG F. (20) ont utilisé l'iode de méthyle. LANDER D. (50) a évité la préparation du sel d'argent de l'amide en faisant réagir l'oxyde d'argent et l'iodeure d'éthyle sur celui-ci.

MATSUI M. (59) a substitué O Cu, O Pb ou CO₃ K₂ à O Ag₂, mais des réactions secondaires se produisent (nitrile et amide) et les rendements sont mauvais.

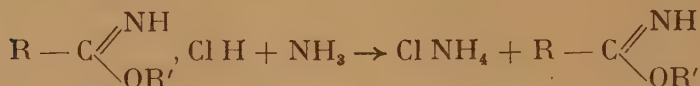
La méthode de PINNER est de beaucoup supérieure. PINNER examina de nombreuses propriétés des iminoesters en particulier leur comportement vis-à-vis de l'ammoniaque et des amines. Il se forme ainsi les amidines sauf avec les amines tertiaires.

L'ammoniaque conduit toujours aux amidines simples, les amines primaires ou secondaires aux amidines ou aux iminoesters substitués. Là encore un produit intermédiaire instable prend naissance qui, par perte d'ammoniac ou d'alcool, conduit à l'amidine ou à l'iminoester.

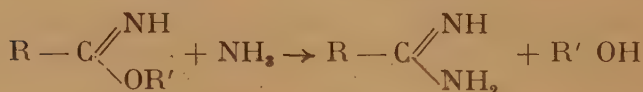




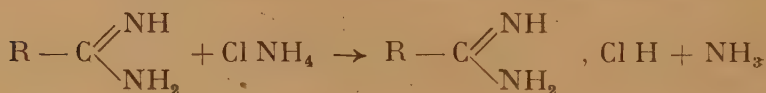
PINNER explique ainsi le mécanisme de l'action de l'ammoniac sur le chlorhydrate d'iminoester, action si facile que l'iminoester libre ne peut être libéré par cet agent : au début de la réaction, l'ammoniac libère l'iminoester



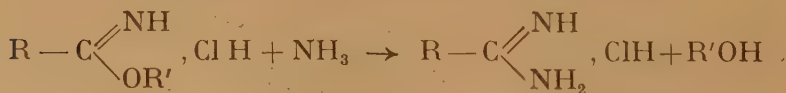
Avec l'iminoester l'excès d'ammoniac donne l'amidine



et à ce moment, le chlorure d'ammonium formé au début de la réaction, transforme l'amidine en chlorhydrate

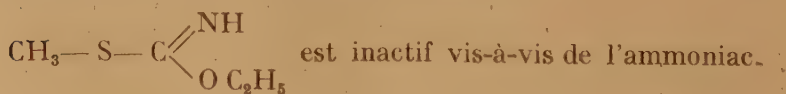


si bien qu'un léger excès d'ammoniac transforme le chlorhydrate d'iminoester en chlorhydrate d'amidine.



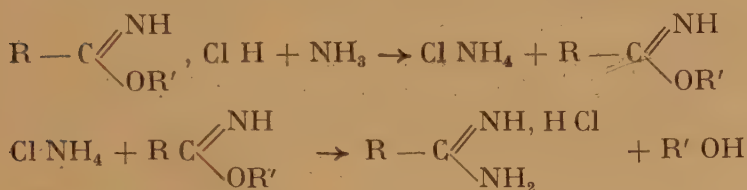
KNORR A. (46) s'inscrit en faux contre une telle opinion.

PINNER (67) avait en effet constaté que l'iminobenzoate d'isobutyle libre ne réagit pas avec l'ammoniaque alcoolique, même à 100°. STIEGLITZ J. (76, 77) faisait la même remarque sur les isourées vis-à-vis de l'ammoniac et de l'aniline. KNORR, lui-même, constate que



Par contre, si les chlorhydrates d'iminoesters remplacent les iminoesters libres et les isourées, les réactions ont lieu. C'est donc, en réalité, le chlorhydrate qui donne l'amidine et KNORR conclut : ni l'ammoniac, ni le chlorure d'ammonium ne produisent d'amidines avec les iminoesters libres. Le chlorure d'ammonium formé lors de la transformation du chlorhydrate d'iminoester en iminoester libre en présence d'ammoniac réagit sur celui-ci pour former l'amidine.

Le schéma de la réaction est dès lors le suivant :



Voici la technique de la préparation : on ajoute par petites quantités jusqu'à disparition de l'odeur d'ammoniac le chlorhydrate d'iminoester pulvérisé à de l'alcool absolu ammoniacal dilué d'alcool absolu ; on ajoute alors de l'alcool ammoniacal, puis de l'iminoester et ainsi de suite, mais en utilisant en fin de réaction de l'alcool ammoniacal absolu. On met 3 jours à l'étuve à 30°-35°. Le précipité de chlorure d'ammonium formé disparaît peu à peu. On filtre et distille l'alcool.

HILL J. A. et RABINOWITZ I. (39) ont légèrement modifié la technique de PINNER. On ajoute l'amine à la solution étherée de chlorhydrate ou d'iminoester libre.

Les sels d'amidines sont généralement stables. Les bases le sont moins ; en présence d'eau leur destruction conduit à l'amide et à l'ammoniac ; sans eau, au nitrile et à l'ammoniac (69).

En résumé, il existe quatre méthodes de préparation des amidines simples (11). Ces méthodes sont applicables aux amidines substituées qui peuvent d'ailleurs être préparées

par beaucoup d'autres moyens. Schématiquement, ces quatre procédés sont :

1° Amides + acide chlorhydrique gazeux.

2° Thioamides + ammoniacque.

3° Nitriles + ammoniacque à 200° + chlorure d'ammonium

Nitriles + amidure alcalin.

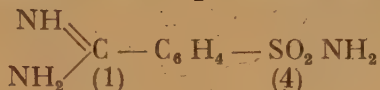
Cas particulier : trimères des nitriles aromatiques
+ acide chlorhydrique à 120° en tube scellé.

4° Iminoesters + ammoniac.

Cette dernière méthode semble être la meilleure. C'est elle que nous avons utilisée au cours de ce travail dont les points de départ sont les nitriles.

DEUXIÈME PARTIE

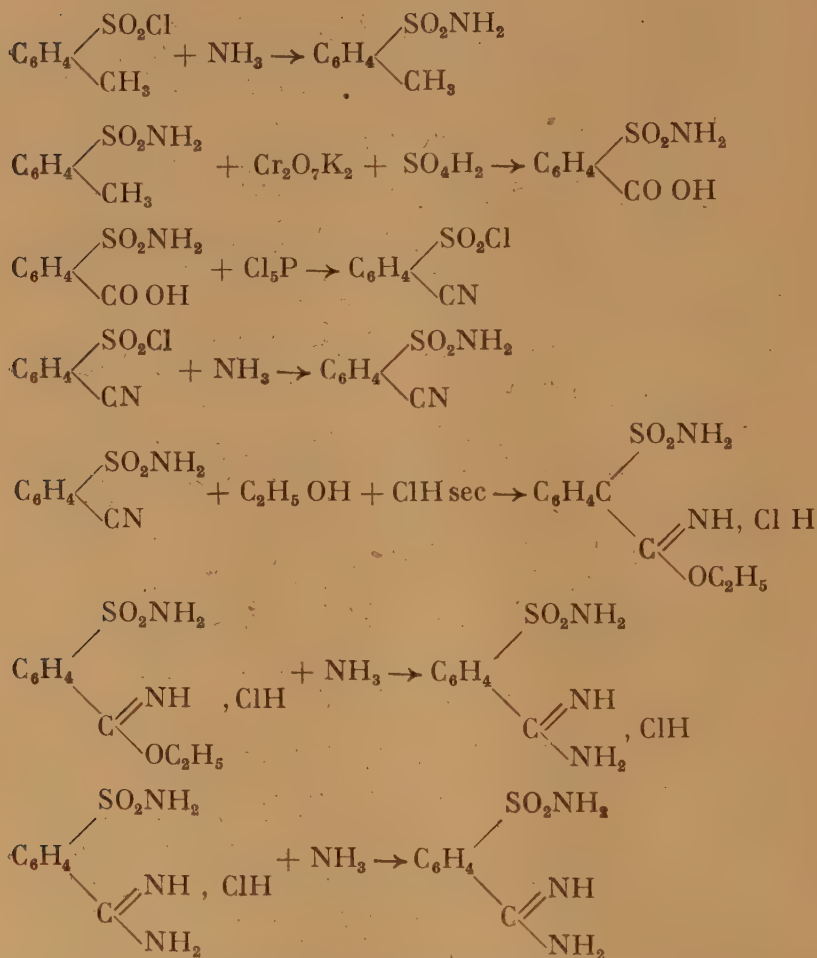
A. — Préparation de la p. sulfamidobenzamidine.



Notre produit initial est le p. toluène sulfamide dont le point de fusion est de 137°5-138°. Nous l'avons éventuellement préparé en traitant le p. toluène sulfochlorure du commerce par l'ammoniaque $d = 0,910$ suivant la méthode de FELDHOFF R. A. (28). Le rendement indiqué est de 80 %, mais les impuretés du produit brut étaient telles que nous n'avons obtenu qu'un rendement de 50 %. Il y a donc tout avantage à partir directement du p. toluène sulfamide.

On oxyde ce dernier au moyen du mélange sulfochromique en acide p. sulfamidobenzoïque (REMSSEN I. (71). Cet agent oxydant est supérieur au mélange de ferricyanure de potassium et de potasse utilisé par NOYES W. A. (65). L'acide soumis à l'action du pentachlorure de phosphore, d'après les indications de REMSEN I., HARTMANN R. N. et MUCKENFUSS A. M. (72) donne le chlorure de p. cyanobenzène sulfonyle. Cette curieuse réaction est caractérisée par le réarrangement total de la molécule, l'atome d'azote migrant du groupement sulfamide au groupement acide pour former le groupement nitrile. L'ammoniaque transforme ce chlorure en p. cyanobenzène sulfamide. Le nitrile,

suivant la technique de PINNER, conduit à l'amidine par l'intermédiaire de l'iminoester. Le schéma des réactions est le suivant :



Nous avons suivi la technique opératoire ci-dessous :

- a) Toluène sulfamide 7 gr.
 Acide sulfurique pur $d = 1,84$. 30 g. ou 16,5 cm³
 Bichromate de potassium 20 g.
 Eau distillée 55 cm³

Le ballon dans lequel on opère est surmonté d'un réfrigérant à boule. Au mélange sulfochromique refroidi on ajoute le p. toluène sulfamïde et porte à l'ébullition, ce qui demande environ 1/4 d'heure. L'ébullition est maintenue pendant une heure.

Le début de l'ébullition doit être surveillé très attentivement car la réaction a tendance à s'emballer. Par refroidissement, le contenu du ballon se prend en une masse noirâtre. Par des lavages successifs à l'eau distillée jusqu'à ce que celle-ci passe incolore, on obtient l'acide p. sulfamidobenzoïque sous forme d'une poudre blanche $F = 292^{\circ}$. Nous avons obtenu 6 g. 50 soit un rendement de 79 % :

- b) Acide p. sulfamidobenzoïque. 4 g.
 Pentachlorure de phosphore 8 g.

On introduit les deux corps, pulvérisés dans un mortier bien sec sous une hotte à bon tirage, dans un ballon muni d'un thermomètre dont le réservoir plonge entièrement dans la masse et surmonté d'un réfrigérant relié à un absorbeur à eau pour retenir l'acide chlorhydrique dégagé. On chauffe au bain d'huile. Dans la première partie de l'opération, la température du bain est de 80° , celle de la masse d'un peu plus de 60° . A cette température, la masse solide se ramollit, puis la température atteint 80° - 90° ; la réaction devient très vive et le gaz chlorhydrique se dégage tandis que la masse se liquéfie. Pour que le dégagement du gaz chlorhydrique soit complet, on porte la température à 100° - 105° .

Dans la deuxième partie de l'opération, on distille l'oxychlorure de phosphore ($Eb = 110^{\circ}$) ; en réalité il ne commence à passer qu'aux environs de 120° . On porte progressivement la masse liquide jusqu'à 190° , température qui doit être maintenue très longtemps afin de bien chasser tout l'oxychlorure de phosphore. On ne doit cependant pas dépasser 200° , sinon le chlorure de p. cyanobenzènesulfo-

nyle se décompose en partie en SO_2 et en p. chlorobenzonitrile. L'oxychlorure complètement chassé, on verse de suite le liquide dans un mortier où, par refroidissement, il apparaît de magnifiques cristaux disposés en étoile, c'est le chlorure de p. cyanobenzènesulfonyle, souillé de dérivés phosphorés. On triture ces cristaux avec de l'eau, laisse reposer, puis lave par décantation. Lors de la trituration on ne doit pas observer d'élévation de la température, ce qui indiquerait la présence d'oxychlorure.

Par recristallisation dans le benzène, nous avons obtenu de gros prismes rhombiques dont le point de fusion (bloc Maquenne) atteint $109^{\circ}5$ - 110° mais jamais 111° - 112° , point donné par REMSEN. L'opération dure plus de quatre heures ; le rendement en produit brut atteint 90 % (3,60 g.). poudre brune à odeur de dérivés phosphorés :

c) Chlorure de p. cyanobenzènesulfonyle brut.	3 g.
Ammoniaque à 20 %	6 cm^3
Eau distillée	10 cm^3

Nous avons utilisé le chlorure brut non recristallisé et opéré à l'ébullition afin de tout dissoudre. Après addition de noir animal, filtration chaude et recristallisation, nous avons obtenu de splendides cristaux de nitrile en forme d'aiguilles atteignant 3 à 4 cm. $F = 168^{\circ}$. Le rendement atteint 80 % :

d) On dissout alors le nitrile dans l'alcool absolu (30 cm^3 par g.) et sature de gaz chlorhydrique sec la solution refroidie. Après trois jours de repos dans la glacière, la cristallisation commence et n'est complète qu'au bout de huit jours. Le rendement est ici également de 80 %. On essore le chlorhydrate d'iminoester cristallisé et le transforme en amidine en l'ajoutant par petites portions pulvérisées dans l'alcool absolu saturé d'ammoniac et dilué au 1/10 par de l'alcool absolu. Après disparition complète de l'odeur

d'ammoniac on ajoute successivement un peu d'alcool et d'iminoester et ainsi de suite en utilisant finalement de l'alcool ammoniacal non dilué. Il faut au total 3 cm³ d'alcool ammoniacal absolu par gramme de chlorhydrate d'iminoester.

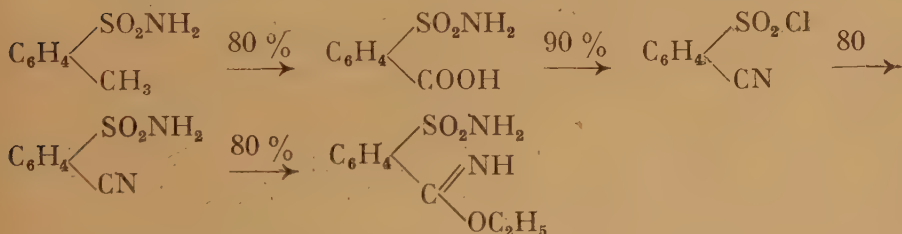
Après deux jours de repos à l'étuve à 30°-35°; on sépare le précipité formé de chlorure d'ammonium et du chlorhydrate d'amidine et le dissout dans très peu d'eau; l'amidine est ensuite précipitée par l'ammoniaque et l'alcool séparé par filtration. Par distillation, on ne récupère presque rien.

Le chlorhydrate d'amidine est obtenu pur en traitant un peu d'amidine par l'acide chlorhydrique en solution aqueuse; par concentration de la solution, le chlorhydrate cristallise. L'amidine est purifiée par cristallisation dans l'alcool à 45°.

Le point de fusion du chlorhydrate est de 241°-242°. Déjà aux environs de 184° il se produit une sorte de fusion qui d'ailleurs n'est instantanée qu'à 241°.

L'amidine a pour point de fusion instantané (bloc Maquenne) 252°.

En résumé, aux différentes étapes de cette synthèse correspondent les rendements suivants :



De l'iminoester à l'amidine le rendement étant quantitatif, le rendement total en p. sulfamidobenzamidine varie entre 45 et 50 %.

Ce corps a été préparé en collaboration avec M^{lle} RENARD et les chiffres fournis à l'analyse ont été les suivants :

Semi-micro combustion. :

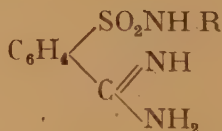
Substance 22,47 et 22,64 mg. ; H₂O 9,49 et 9,50 mg. ; CO₂ 34,96 et 35,09 mg., soit C % 42,45 et 42,29 ; H % 4,72 et 4,96. Calculé pour C₇ H₉ O₂ N₃ S, C % = 42,78 H % = 4,62.

Semi-micro Kjeldahl :

Substance 27,61 et 17,87 mg. ; SO₄ H₂ 0,02 n 20,83 et 13,44 cm³ soit N % 21,46 et 21,32. Calculé pour C₇ H₉ O₂ N₃ S, N % = 21,38.

MM. BONHOMME et PARIS, travaillant dans le même laboratoire que nous, ont adopté une technique différente. Ils se sont inspirés de la méthode de MILLER (60) qui prépare le p. cyanobenzènesulfamide à partir du sulfamide par l'intermédiaire du composé diazoïque (SANDMEYER). Le rendement obtenu n'excède pas 60 %. Ils ont ensuite opéré de la même façon que nous mais leur rendement global s'est trouvé légèrement abaissé.

B) Ces deux méthodes sont les deux méthodes types que nous avons utilisées pour la **préparation des dérivés de la fonction sulfamide de la p. sulfamidobenzamidine.**



Nous n'avons eu toutefois recours à la méthode de MILLER que pour les dérivés hétérocycliques ayant à notre disposition l'α pyridyl-sulfanilamide et l'α thiazolyl-sulfanilamide.

Dans les autres cas, nous nous en sommes tenue à la méthode de REMSEN.

Du p. toluène sulfamide au chlorure de p. cyanoben-

zènesulfonyle, nous n'avons rien modifié mais tandis que pour la p. sulfamidobenzamidine, l'ammoniaque agit très bien et avec de bons rendements sur le chlorure brut, pour les autres amines nous avons dû purifier ce chlorure.

REMSSEN et ses collaborateurs avaient indiqué comme solvant de choix le benzène. Nous avons trouvé que ce solvant était difficile à éliminer (les cristaux, assez gros, en retenant plus ou moins) et la cristallisation ne se fait que très lentement.

Malgré les indications de REMSEN, qui proscrivait la ligroïne, nous avons utilisé une fraction Eb = 90°-110°. Une ligroïne encore plus légère Eb = 60°-95° extrait encore très bien le sulfochlörure.

On purifie le chlorure de p. cyanobenzènesulfonyle brut, séché sur vide sulfurique pendant 24 heures, en le reprenant par la ligroïne à l'ébullition. On décante aussitôt. Le chlorure cristallise immédiatement le long de la paroi du vase récepteur, en belles aiguilles incolores. La ligroïne récupérée sert à épuiser à nouveau le sulfochlorure. La quantité, en produit pur, obtenue à partir de l'acide p. sulfamidobenzoïque dépend de la qualité du pentachlorure de phosphore dont l'action se traduit par un rendement de 85 à 95 % en produit brut. Après traitement par la ligroïne on obtient 50 % de sulfochlorure pur F = 108°.

L'analyse a donné les chiffres suivants :

Semi-micro combustion :

Substance 28,77 mg.; CO₂ 44,22 mg.; H₂O 6,44 mg.;
soit C % 41,91 et H % 2,5. Calculé pour C₇H₄O₂ N S Cl
C % = 41,70 H % = 2.

Semi-micro Kjeldahl :

calculé N % = 6,947 trouvé 6,86 et 7,29.

A défaut de ligroïne actuellement introuvable, on peut toutefois utiliser le toluène et même le xylène sans atteindre

cependant le même degré de purification. Ajoutons que des tentatives de remplacement du pentachlorure de phosphore par le chlorure de thionyle n'ont pas donné de résultat.

Le chlorure de p. cyanobenzène sulfonyl $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{matrix} \nearrow \text{SO}_2\text{Cl} \\ \searrow \text{CN} \end{matrix}$ est le corps sur lequel nous avons fait agir les amines suivantes (sauf l'aminothiazole) :

Série aliphatique :

Méthylamine	$\text{NH}_2 \text{ CH}_3$
Ethylamine	$\text{NH}_2 \text{ C}_2\text{H}_5$
Propylamine	$\text{NH}_2 \text{ C}_3\text{H}_7$
Allylamine	$\text{NH}_2 \text{ CH}_2 - \text{CH} = \text{CH}_2$

Série arylque :

Aniline	$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{NH}_2$
O-toluidine	$\text{CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH}_2$
β -naphtylamine	$\text{C}_{10} \text{H}_7 - \text{NH}_2$
Benzylamine	$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$

Série hétérocyclique :

Amino-2-pyridine	$\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2$
-----------------------	----------------------------------

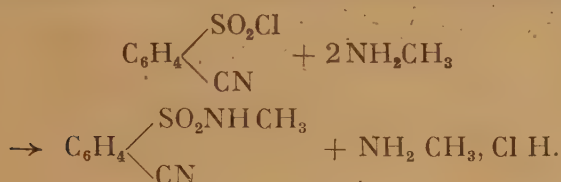
Pour ce dernier dérivé, nous sommes partie directement de l' α pyridylsulfanilamide; de même pour l'amino-2-thiazole ($\text{C}_3\text{H}_4 \text{ SN}_2$) nous avons utilisé directement l' α thiazolyl-sulfanilamide.

TROISIÈME PARTIE

SÉRIE ALIPHATIQUE

(N. méthyl-p-sulfamido) benzamidine (chlorhydrate)

a) *Préparation du N. méthyl-p-cyanobenzènesulfamide.*



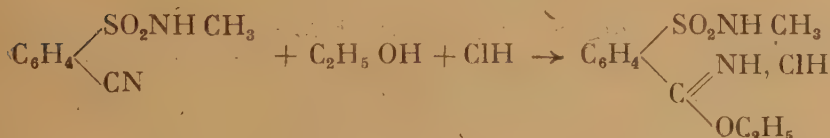
Chlorure de p. cyanobenzènesulfonyle.. 2 g.

méthylamine en solution aqueuse à

278 % 0,50 g.

On verse la solution de méthylamine sur le sulfochlorure. Le mélange s'échauffe aussitôt et on achève la réaction en portant à l'ébullition. On dilue ensuite avec 80 cm³ d'eau distillée bouillante pour dissoudre entièrement le nitrile. On filtre à chaud et, par refroidissement, le nitrile cristallise en belles paillettes incolores. F = 117°5. Rendement 1,50 g., soit 76 %.

b) *Préparation du chlorhydrate de (N. méthyl p. sulfamido) iminobenzoate d'éthyle.*

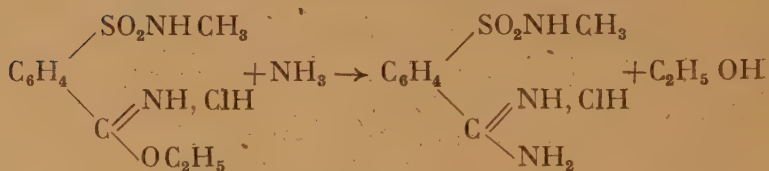


N. méthyl p. cyanobenzènesulfamide ... 1 g.
 Alcool absolu 15 cm³
 Cl H jusqu'à saturation.

On dissout le nitrile dans l'alcool absolu saturé d'acide chlorhydrique sec, la solution étant refroidie par un bain d'eau glacée. On abandonne à la glacière et au bout de trois jours, l'iminoester cristallise. Cristaux incolores. Rendement 1,25 g., soit 86 %.

Nous n'avons pas indiqué le point de fusion, ce dernier variant au cours de la conservation comme il est indiqué pour le (N. phényl-p-sulfamido) iminobenzoate d'éthyle (p. 49).

c) Préparation du chlorhydrate
 de (N. méthyl-p-sulfamido) benzamidine.



Chlorhydrate de (N. méthyl-p-sulfamido)
 iminobenzoate d'éthyle 1 g.
 Alcool absolu saturé d'ammoniac 10 cm³
 Alcool absolu 20 cm³

On dilue 5 cm³ d'alcool ammoniacal absolu avec 20 cm³ d'alcool absolu. A une petite portion de cette solution on ajoute un peu de chlorhydrate d'iminoester pulvérisé ; l'odeur d'ammoniac disparue, on ajoute un peu d'alcool ammoniacal dilué, un peu d'iminoester et on termine par 5 cm³ d'alcool ammoniacal saturé. Le mélange contenant un excès d'ammoniac est mis à l'étuve à 30°-35° pendant 3 jours. Déjà au bout de 24 heures, on observe de jolis cristaux en aiguilles groupés en oursins et au fur et à mesure de leur apparition, le précipité de chlorure d'ammonium

disparaît. On essore les cristaux, les lave avec très peu d'eau distillée et les sèche sur vide sulfurique. $F = 284^{\circ}5$.

Semi-micro combustion :

Substance 19,70 mg. ; CO_2 27,25 mg. ; H_2O 8,22 mg. ; soit C % 37,75 et H % 4,670. Calculé pour $\text{C}_8 \text{H}_{12} \text{O}_2 \text{N}_3$. S Cl, C % = 38,47 H % = 4,84.

Semi-micro Kjeldahl :

Substance 15,53 et 31,06 mg. ; SO_4H_2 0,02 n 9,68 et 18,41 cm^3 , soit N % 16,43 et 16,63.

Calculé pour $\text{C}_8 \text{H}_{12} \text{O}_2 \text{N}_3 \text{Cl}$, N % = 16,828.

Une petite portion du chlorhydrate a été dissoute dans l'eau distillée et traitée par l'ammoniac. Après quelques jours de repos à la glacière apparaissent quelques cristaux d'amidine très solubles dans l'eau.

Nous avons établi le rendement global pour ce dérivé type de la série :

a) De l'acide p. sulfamidobenzoïque au chlorure de p. cyanobenzène sulfonyl : 50 %.

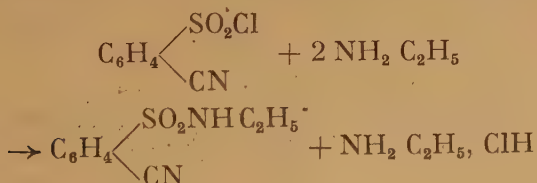
b) De ce dernier au nitrile : 76 %.

c) Du nitrile à l'iminoester : 86 %.

d) De l'iminoester à l'amidine à peu près quantitatif : soit 28 % au total.

(N. éthyl-p-sulfamido) benzamidine

a) Préparation du N. éthyl-p-cyanobenzène sulfamide



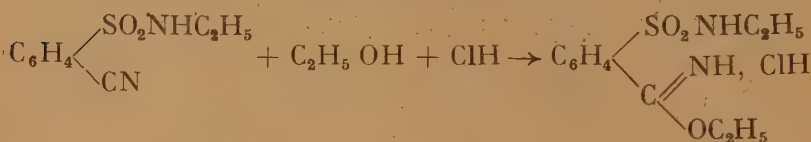
Chlorure de p. cyanobenzènesulfonyl 2 g.

Ethylamine en solution aqueuse à 33 % . . . 4 cm^3

Le mode opératoire est le même qu'avec la méthylamine. Il faut 100 cm³ d'eau distillée pour dissoudre le nitrile.

Le nitrile se présente sous forme de paillettes incolores très petites. F = 122°. Rendement 1,80 g., soit 86 %.

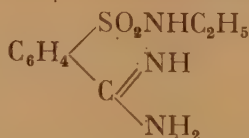
b) *Préparation du chlorhydrate de (N. éthyl-p-sulfamido) iminobenzoate d'éthyle*



N. éthyl-p-cyanobenzènesulfamide 1 g.
 Alcool absolu 10 cm³
 Cl H jusqu'à saturation.

Après dissolution du nitrile dans l'alcool et passage du gaz chlorhydrique, un séjour de 3 jours et même plus à la glacière n'a pas permis la cristallisation du chlorhydrate d'iminoester resté en solution; l'éther sec le précipite. Nous pouvons également chasser l'alcool à froid dans le vide. Après essorage l'iminoester se présente sous forme d'une poudre blanche. Rendement 1 g., soit 70 %.

c) *Préparation de la (N. éthyl-p-sulfamido) benzamidine*



Chlorhydrate de (N. éthyl-p-sulfamido)
 iminobenzoate d'éthyle 1 g.
 Alcool absolu saturé d'ammoniac 12 cm³
 Alcool absolu 20 cm³

La technique habituelle, après séjour à l'étuve à 35°, nous a donné une cristallisation abondante dans l'alcool.

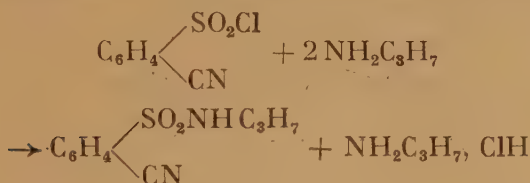
On recueille le précipité, l'essore, puis le dissout dans l'eau distillée additionnée de quelques gouttes d'acide chlorhydrique dilué au 1/10. La solution est filtrée pour éliminer quelques petites impuretés et on précipite l'amidine par l'ammoniaque. L'amidine est lavée à l'eau distillée pour la débarrasser du chlorure d'ammonium qui pourrait la souiller. L'amidine se présente sous forme cristalline (prismes très petits). $F = 199^{\circ}$.

Semi-micro Kjeldahl :

Substance : 19,63 et 19,70 mg. ; $\text{SO}_4 \text{ H}_2$ 0,02 n 13,21 et 12,76 cm^3 , soit N % 18,88 et 18,17. Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$, N % = 18,490.

(N. propyl-p-sulfamido) benzamidine (chlorhydrate).

a) Préparation du N. propyl-p-cyanobenzène sulfamide.



Chlorure de p. cyanobenzènesulfonyle .. 2 g.

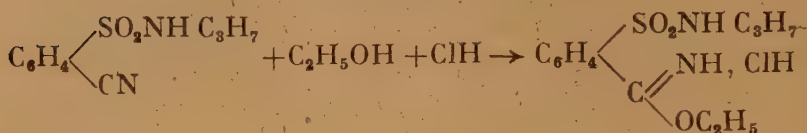
Propylamine en solution alcoolique (al-

cool à 95°) au 1/5 20 cm^3

Nous opérons comme pour les homologues inférieurs. Il faut 100 cm^3 d'eau pour dissoudre le nitrile qui fond sous l'eau.

Par refroidissement, nous avons obtenu de grandes paillettes, incolores. $F = 96^{\circ}5$. Rendement 1,80 g., soit 81 %.

b) *Préparation du chlorhydrate de (N. propyl-p-sulfamido) iminobenzoate d'éthyle.*



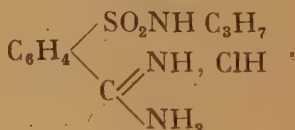
N. propyl-p-cyanobenzènesulfamide ... 1,80 g.

Alcool absolu 20 cm³

Cl H jusqu'à saturation.

De même que pour le dérivé éthylié, nous n'avons pu obtenir la cristallisation du chlorhydrate d'iminoester même après un séjour de 8 jours à la glacière. Aussi avons-nous ajouté à la solution alcoolique de l'éther sec jusqu'à léger louche. Par un nouveau séjour à la glacière, le chlorhydrate de l'iminoester a très bien cristallisé. Cristaux incolores. Rendement 1,80 g., soit 73 %.

c) *Préparation du chlorhydrate de (N. propyl-p-sulfamido) benzamidine.*



Chlorhydrate de (N. propyl-p-sulfamido)

iminobenzoate d'éthyle 1,80 g.

Alcool absolu saturé d'ammoniac 10 cm³

Alcool absolu 20 cm³

L'opération est conduite de la même façon que pour les autres dérivés. Pendant la période de repos à 30°-35°, le chlorure d'ammonium disparaît totalement. On filtre et additionne d'éther jusqu'à apparition d'un léger trouble et met à la glacière. Peu à peu apparaissent de beaux cris-

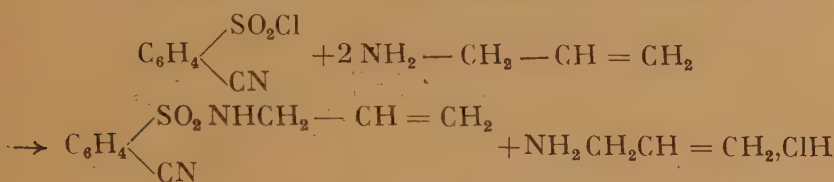
taux incolores de chlorhydrate d'amidine. Ils sont recristallisés dans l'alcool. F = 191°.

Semi-micro Kjeldahl.

Substance 15,90 et 14,58 mg.; SO₄ H₂ 0,02 n 8,57 et 7,92 cm³, soit N % 15,13 et 15,23. Calculé pour C₁₀ H₁₆ O₂ N₃ S Cl, N % = 15,129.

(N. allyl-p-sulfamido) benzamidine (chlorhydrate).

a) Préparation du N. allyl-p-cyanobenzène sulfamide.



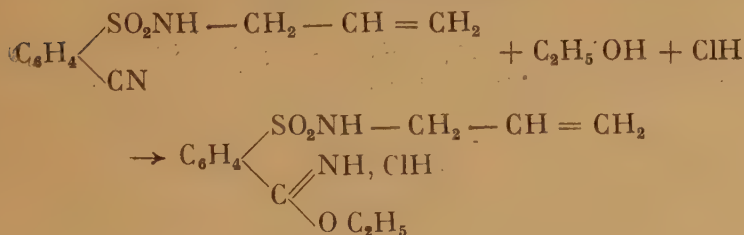
Chlorure de p. cyanobenzènesulfonyle .. 2 g.

Allylamine 1,50 cm³

Alcool à 95° 15 cm³

La réaction, comme dans les autres cas, est exothermique. On ajoute 50 cm³ d'alcool à 95° et 400 cm³ d'eau pour dissoudre le nitrile qui se présente sous forme de paillettes incolores plus petites que celles du dérivé propylé et qui, à l'inverse de celles-ci, sont cotonneuses. F = 81°5-82°. Rendement 2 g., soit 80 %.

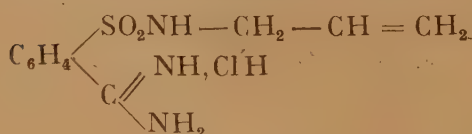
b) Préparation du chlorhydrate de (N. allyl-p-sulfamido) iminobenzoate d'éthyle



N. allyl-p-cyanobenzène sulfamide	1 g.
Alcool absolu	10 cm ³
Cl H jusqu'à saturation.	

Par séjour à la glacière, le chlorhydrate de l'iminoester cristallise en majeure partie. Cependant l'éther sec permet d'en récupérer une autre partie à partir de la solution alcoolique. Cristaux incolores. Rendement 1 g., soit 70 %.

c) *Préparation du chlorhydrate*
de (N. allyl-p-sulfamido) benzamidine..



Chlorhydrate de (N. allyl-p-sulfamido)	
iminobenzoate d'éthyle	1 g.
Alcool absolu saturé d'ammoniac	5 cm ³
Alcool absolu	10 cm ³

La cristallisation n'a pas eu lieu à l'étuve à 35° en présence du chlorure d'ammonium. Ce dernier est séparé par filtration et la solution est concentrée au bain-marie. Par refroidissement, nous avons recueilli le chlorhydrate d'amidine se présentant sous forme de cristaux très petits que nous recristallisons dans l'alcool absolu. F : 207°5.

Sémi-micro Kjeldahl :

Substance 25,80 et 15,12 mg. ; SO₄H₂ 0.02 n 13,82 et 8,12 cm³, soit N % 15,03 et 15,06.

Calculé pour C₁₀H₁₄ O₂N₃ S Cl, N % = 15,23.

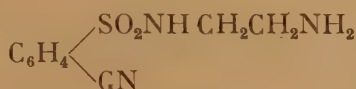
**Essai de préparation du dérivé substitué
par l'éthylène diamine.**

Chlorure de p. cyanobenzène sulfonyle . 2 g.

Ethylène diamine anhydre en solution

alcoolique au 1/5/(alcool à 95°) 3 g.

On chauffe et on ajoute de l'eau ; presque rien ne se dissout ; le précipité est recueilli : c'est le nitrile



Semi-micro Kjeldahl :

Substance 28,69 et 17,06 mg. ; SO_4H_2 0,02 n 19,07 et 11,55 cm³, soit N % 18,64 et 18,99.

Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$, N % = 18,59.

On voit que l'éthylène diamine n'a réagi que par un NH_2 . car la théorie pour le nitrile



est : C % = 49,23.

H % = 3,68.

N % = 14,35.

Le nitrile est traité par l'alcool absolu et l'acide chlorhydrique gazeux. Nous n'avons pu réussir à le dissoudre même par addition d'éther sec ou de benzène sec.

Le produit pulvérulent, après séjour à la glacière, est traité par l'alcool absolu ammoniacal.

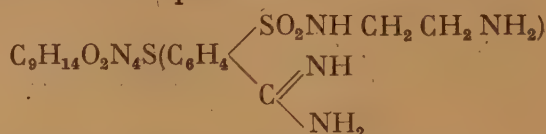
Le précipité après séjour à l'étuve à 35° est alors recueilli, lavé à l'eau distillée, séché.

Semi-micro combustion :

Substance 19,71 et 19,29 mg. ; CO_2 34,25 et 33,60 mg. ;

H₂O 7,55 et 7,40 mg. ; soit C % 47,42 et 47,53, H % 4,28 et 4,29. Calculé pour C₉H₁₁O₂N₃ S, C % = 47,57 et H % = 4,88.

Ces chiffres correspondent au nitrile qui n'a subi aucune transformation. Nous n'avons pas réussi à obtenir l'amidine, la théorie étant pour

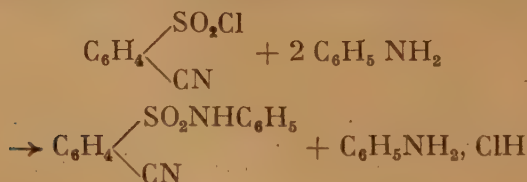


C % = 44,62	et pour le chlorhydrate	C % = 38,7
H % = 5,78		H % = 5,38
N % = 23,14		N % = 20,14

SÉRIE ARYLIQUE

(N. phényl-*p*-sulfamido) - benzamidine

a) Préparation du N.phényl-*p*-cyanobenzène sulfamide



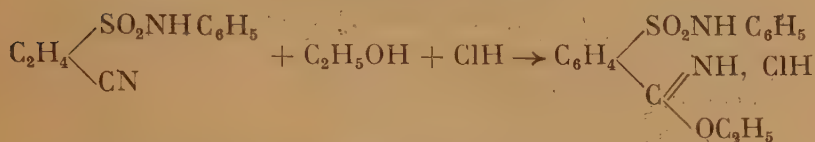
Chlorure de p. cyanobenzène sulfonyle ..	2 g.
Aniline redistillée (Eb = 184°)	3 g.
Benzène	20 cm ³

La réaction est exothermique. On chauffe pour assurer une réaction complète. L'excès d'aniline est enlevé au moyen d'eau distillée, additionnée d'acide chlorhydrique, le mélange étant porté à ébullition. La couche benzénique contenant le nitrile est décantée et mise à la glacière. On

essore la masse solide obtenue sur plaque poreuse et finalement sèche dans le vide sulfurique.

Le nitrile se présente sous forme d'une poudre blanche. $F = 108^{\circ}5$. Rendement 2 g., soit 80 % (REMSSEN (72) indiquait $F = 112^{\circ}$).

b) *Préparation du chlorhydrate de (N. phényl-p-sulfamido) iminobenzoate d'éthyle*

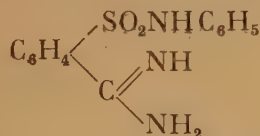


N. phényl-p-cyanobenzène sulfamide . . . 2 g.
Alcool absolu 30 cm³
Acide chlorhydrique jusqu'à saturation.

L'opération se fait suivant la technique habituelle. Le chlorhydrate d'iminoester ne cristallisant pas à la glacière, l'alcool est chassé au vide à froid (Poudre blanche jaunâtre). Rendement 2 g., soit 80 %.

Le point de fusion qui était de 185° au moment de la préparation n'était plus que de 135° trois mois après, c'est pourquoi nous n'avons pas relevé ceux des autres iminoesters.

c) *Préparation de la N. phényl-p-sulfamido benzamidine*



Chlorhydrate de (N. phényl-p-sulfamido)
iminobenzoate d'éthyle 2 g.
Alcool absolu saturé d'ammoniac 10 cm³
Alcool absolu 20 cm³

Des cristaux se forment après 3 jours à l'étuve à 30°, on décante, le précipité est dissous dans l'eau distillée additionnée de quelques gouttes d'acide chlorhydrique. De la solution filtrée, l'ammoniaque précipite l'amidine qu'on lave à l'eau distillée pour enlever toute trace de chlorure d'ammonium. Poudre blanche. $F = 286^\circ$,

Semi-micro combustion :

Substance 19,02 mg. ; CO_2 39,06 mg. ; H_2O 8,05 mg. ; soit C % 56,04 et H % 4,737. Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$, C % = 56,710 H % = 4,76.

Semi-micro Kjeldahl :

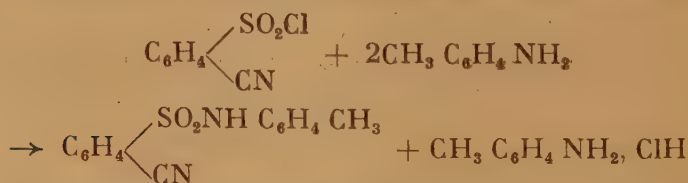
Substance 18,71 et 19,89 mg. ; SO_4H_2 0,02 n 9,98 et 10,59 cm³, soit N % 15,33 et 15,30. Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$, N % = 15,264.

Nous n'avons pas réussi à la recrystalliser ni dans le mélange éther-alcool, ni dans l'acétone, ni dans l'alcool.

Pour ce dérivé type de la série arylique, nous avons établi le rendement global du p. toluène sulfamide à l'amidine : 30 à 35 %.

(N. o. tolyl-p-sulfamido) benzamidine.

a) Préparation du N. o. tolyl-p-cyanobenzène sulfamide



Chlorure de p. cyanobenzène sulfonyle . . . 3 g.

O. toluidine redistillée (Eb = 198°) . . . 4 g.

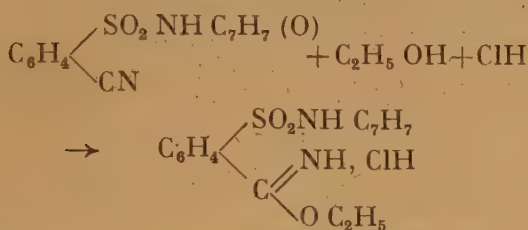
Benzène 30 cm³

Nous avons opéré de la même façon que pour le nitrile phénylé mais la couche benzénique décantée, cristallisée

à la glacière, est reprise par l'alcool. Par cristallisation dans l'alcool, nous avons obtenu de magnifiques cristaux en forme de grains d'orge, blancs, opaques, légèrement rosés. $F \cong 119^{\circ}$.

REMSSEN indiquait 122° . Nos points de fusion (sulfochlorure $109^{\circ}5$, nitrile phénylé $108^{\circ}5$, nitrile o.-toluidine 119°), pris au bloc Maquenne comme toutes les déterminations analogues au cours de ce travail sont toujours un peu inférieurs à ceux de cet auteur (111° , 112° et 122°).

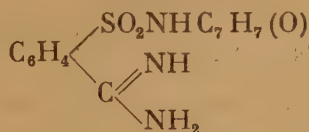
b) *Préparation du chlorhydrate de (N. o. tolyl-p-sulfamido) iminobenzoate d'éthyle*



N. o. tolyl-p-cyanobenzène sulfamide ... 1 g.
Alcool absolu 10 cm³
Acide chlorhydrique jusqu'à saturation.

Le chlorhydrate d'iminoester est précipité par l'éther anhydre sous forme d'une poudre jaune.

c) *Préparation de la (N. o. tolyl-p-sulfamido) benzamidine*



Chlorhydrate de (N. o. tolyl-p-sulfamido)

iminobenzoate d'éthyle 1 g.
Alcool absolu saturé d'ammoniac 10 cm³
Alcool absolu 20 cm³

Nous avons eu cristallisation à l'étuve dans l'alcool ammoniacal. Le précipité décanté est dissous dans l'eau chlorhydrique et l'amidine est précipitée par l'ammoniaque, lavée à l'eau distillée pour éliminer entièrement le chlorure d'ammonium.

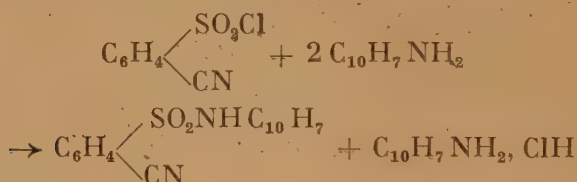
Poudre légèrement teintée en jaune. $F = 268^{\circ}$.

Semi-micro Kjeldahl :

Substance 24,13 et 19,26 mg. ; $SO_4 H_2$ 0,02 n 12,41 et 9,98 cm^3 , soit N % 14,41 et 14,55. Calculé pour $C_{14} H_{15} O_2 N_3 S$, N % = 14,529.

(N. β naphthyl-p-sulfamido) benzamidino.

a) Préparation du N. β naphthyl-p-cyanobenzène sulfamide



Chlorure de p. cyanobenzène sulfonyle : 2 g.

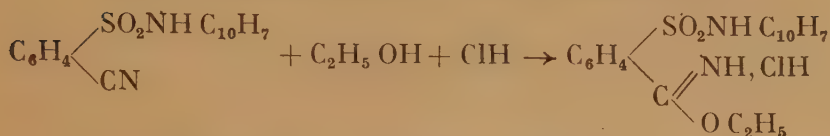
β naphthylamine 2 g.

Pyridine anhydre 20 cm^3

On dissout le chlorure dans 10 cm^3 de pyridine et la naphthylamine dans les 10 autres cm^3 . Les deux solutions sont mélangées et abandonnées une nuit. On dilue ensuite avec de l'eau alcalinisée par la soude, on filtre et la solution traitée par l'acide chlorhydrique abandonne un précipité élastique brun rouge que l'on recristallise dans l'alcool à 95° .

Le nitrile se présente alors après 2 recristallisations dans l'alcool à 95° sous forme d'aiguilles prismatiques transparentes grenat foncé. $F = 131^{\circ}$.

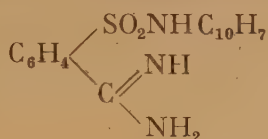
b) *Préparation du chlorhydrate*
de (N. β naphthyl-p-sulfamido) iminobenzoate d'éthyle



N. β naphthyl-p-cyanobenzène sulfamide. 1 g.
Alcool absolu 10 cm³
Acide chlorhydrique jusqu'à saturation.

Le chlorhydrate d'iminoester est précipité par l'éther sec et transformé ensuite en amidine. Il se présente sous forme d'une poudre jaune.

c) *Préparation de la N. β naphthyl-p-sulfamido benzamidine*



Chlorhydrate de (N. β naphthyl-p-sulfamido) iminobenzoate d'éthyle 1 gr.
Alcool absolu saturé d'ammoniac 5 cm³
Alcool absolu 20 cm³

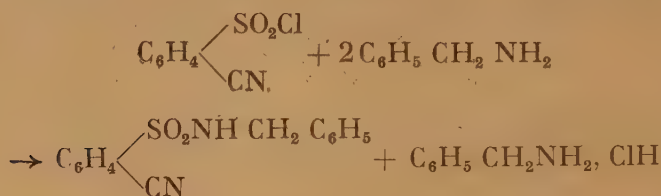
La cristallisation à l'étuve débute au bout de 24 heures. Le précipité est recueilli au bout de 3 jours, lavé à l'éther et l'amidine reste insoluble. Aiguilles jaunes très difficilement solubles dans l'eau chlorhydrique et précipitant très lentement par l'ammoniaque. F = 295°.

Semi-micro Kjeldahl :

Substance 16,46 et 23,13 mg.; SO₄ H₂ 0,02 n 7,41 et 10,69 cm³, soit N % 12,63 et 12,97. Calculé pour C₁₄ H₁₅ O₂ N₃ S, N % = 12,91.

(N. benzyl-p-sulfamido) benzamidine (chlorhydrate).

a) Préparation du N. benzyl-p-cyanobenzène sulfamide



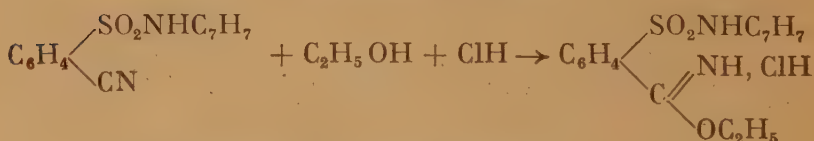
Chlorure de p. cyanobenzène sulfamide 2 g.

benzylamine 2,50 g.

La benzylamine versée sur le chlorure provoque un grand dégagement de chaleur, la réaction est achevée par chauffage. Le nitrile formé est dissous par addition de 140 cm³ d'alcool à 95° et 60 cm³ d'eau distillée.

La première cristallisation donne 2 g.; la récupération par concentration des eaux mères 0,50 g. Longues aiguilles incolores formant feutrage. F. = 137°5. Rendement 2,50 g., soit 89 %.

b) Préparation du chlorhydrate de (N. benzyl-p-sulfamido) iminobenzoate d'éthyle



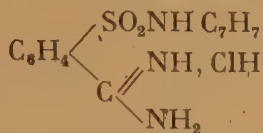
N. benzyl-p-cyanobenzène sulfamide 2 g.

Alcool absolu 40 cm³

Acide chlorhydrique jusqu'à saturation.

L'iminoester cristallise à la glacière (cristaux incolores), on l'essore et le transforme en amidine.

c) Préparation de la (N. benzyl-p-sulfamido)
benzamidine (chlorhydrate)



Chlorhydrate de (N. benzyl-p-sulfamido)

iminobenzoate d'éthyle	1 g.
Alcool absolu saturé d'ammoniac	10 cm ³
Alcool absolu	20 cm ³

Le séjour à l'étuve n'a pas donné de cristallisation. Le chlorure d'ammonium est décanté. La solution alcoolique est traitée par l'éther qui précipite la petite quantité de chlorure d'ammonium dissoute dans l'alcool. On filtre et par repos à la glacière, la solution éthéro-alcoolique abandonne des cristaux blancs de chlorhydrate de (N. benzyl-p-sulfamido) benzamidine. F = 226°.

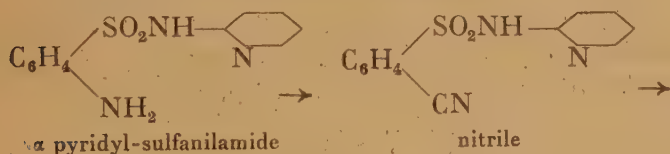
Semi-micro Kjeldahl :

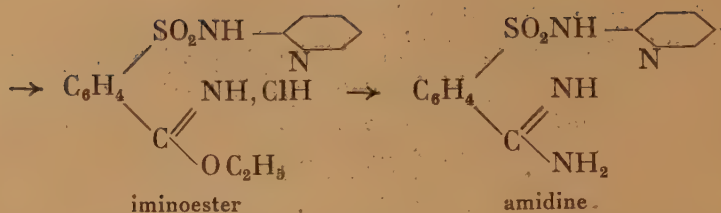
Substance 23,83 et 23,41 mg. ; SO₄H₂ 0,02 n 11,09 et 10,94 cm³, soit N % 13,06 et 13,11. Calculé pour C₁₄H₁₆O₂N₃S Cl, N % = 13,19.

SÉRIE HÉTÉROCYCLIQUE

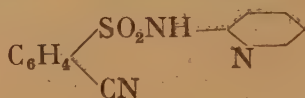
(N. α pyridyl-p-sulfamido) benzamidine

Le schéma de la réaction est le suivant :





a) Préparation du N. α pyridyl-p-cyanobenzène sulfamide



I. Nous nous sommes inspirée de la méthode de MILLER (60).

α pyridyl sulfanilamide	25 g.
Eau distillée	850 cm ³
Acide chlorhydrique $d = 1,19$	40 cm ³
NO ₂ Na	7 g.
Sulfate de cuivre	25 g.
Eau distillée	150 cm ³
Cyanure de potassium	28 g.

Les quantités d'eau distillée et d'acide chlorhydrique utilisées sont supérieures de beaucoup à la théorie (150 cm³ et 21 cm³) mais le Dagénan est très difficilement soluble. Une bonne agitation facilite la dissolution. Quand celle-ci est terminée on refroidit le mélange à — 5°. A ce moment, on ajoute peu à peu le nitrite sans dépasser 0°. On prépare la solution de cyanure cuivreux par addition de 28 g. de cyanure de potassium à une solution de 25 g. de sulfate de cuivre dans 150 cm³ d'eau distillée portée à 60°-80°. Il faut opérer sous une hotte à cause du dégagement de cyanogène. Le précipité de sel cuivreux disparu, on porte à 90°-95° et on ajoute alors le sel de diazonium. Cette température est maintenue pendant 2 h. 30. Après repos

d'une nuit, le précipité est recueilli, dissous dans l'eau bouillante en présence de noir animal. Par refroidissement, nous avons obtenu un produit pulvérulent, légèrement coloré que nous n'avons pas réussi à faire cristalliser. $F = 181^{\circ}$. Rendement 8 g., soit 31 %.

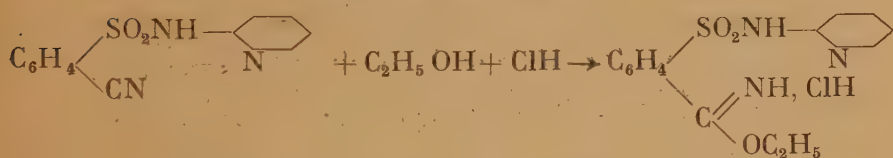
II. Le produit préparé par action directe de l'amino-2-pyridine (*) sur le chlorure de p. cyanobenzène sulfonyle est beaucoup plus pur :

Chlorure de p. cyanobenzène sulfamide..	2 g.
Amino-2-pyridine	2 g.
Toluène sec	20 cm ³

Après chauffage, le toluène est décanté, la couche huileuse est reprise par de l'eau distillée additionnée d'un peu d'alcool en présence de charbon animal, portée à ébullition. Par refroidissement, nous avons obtenu de magnifiques paillettes incolores. $F = 188^{\circ}$.

Malgré la pureté moins grande du premier produit, c'est avec lui que nous avons préparé l'amidine.

b) Préparation du chlorhydrate de (N. α pyridyl-p-sulfamido) iminobenzoate d'éthyle



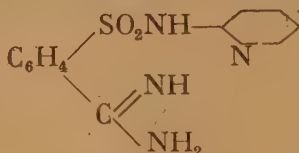
N. α pyridyl cyanobenzène sulfamide ...	2 g.
Alcool absolu	30 cm ³
Acide chlorhydrique jusqu'à saturation.	

La technique est la même que pour les autres dérivés. Le chlorhydrate d'iminoester cristallise à la glacière en

(*) Ce produit a été préparé d'après un brevet allemand (7).

cristaux incolores, il est décanté, essoré et transformé en amidine.

c) Préparation de la (N. α pyridyl-p-sulfamido) benzamidine



Chlorhydrate de (N. α pyridyl sulfamido)

iminobenzoate d'éthyle 1 g.

Alcool absolu saturé d'ammoniac 10 cm³

Alcool absolu 20 cm³

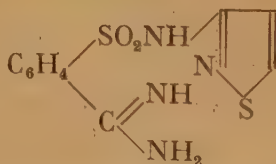
Nous avons suivi le même mode opératoire indiqué précédemment, la cristallisation a eu lieu à l'étuve, le précipité décanté est lavé à l'eau distillée pour éliminer le chlorure d'ammonium.

La partie insoluble constitue l'amidine; la solution traitée par l'ammoniaque ne donne qu'un léger louche. Le corps commence à fondre à 275° mais la fusion instantanée n'a lieu qu'à 280°

Semi-micro Kjeldahl :

Substance 20,84 et 19,70 mg.; SO₄H₂ 0,02 n 14,88 et 14,47 cm³ soit N % 20,03 et 20,61. Calculé pour C₁₂H₁₂ O₂N₄ S, N % = 20,278.

(N. α thiazolyl-p-sulfamido) benzamidine



Partant du sulfamidothiazole, par l'intermédiaire de la

réaction de SANDMEYER, nous avons obtenu de la même façon le $N\alpha$ thiazolyl p. cyanobenzène sulfamide.

Thiazomide	24,50 g.
Eau distillée	500 cm ³
Acide chlorhydrique $d = 1,19$	25 cm ³
Nitrite de sodium	7 g.
Sulfate de cuivre	25 g.
Eau distillée	150 cm ³
Cyanure de potassium	30 g.

Le nitrile se présente sous forme d'une poudre jaune pâle dont le point de fusion est 206°. De même qu'avec l'amino-2-pyridine, le nitrile garde quelques impuretés décelées à l'analyse :

Semi-micro Kjeldahl :

Substance 18,47 et 11,33 mg. ; SO_4H_2 à 0,02 n 10,09 et 6,55 cm³, soit N % 15,32 et 16,23. Calculé pour $C_{10}H_7O_2N_3S_2$, soit N % = 15,84.

Nous n'avons pas pu l'obtenir cristallisé. Ces impuretés ne sont d'ailleurs pas gênantes pour la préparation de l'amidine.

Le mode opératoire est le même que celui employé ci-dessus mais le chlorhydrate d'iminoester est précipité par l'éther sec en une poudre jaune. Le précipité formé à l'étuve est dissous dans l'eau distillée additionnée de quelques gouttes d'acide chlorhydrique au 1/10^e et l'amidine est précipitée par l'ammoniaque et lavée à l'eau distillée. $F = 317^\circ$.

Semi-micro Kjeldahl :

Substance 17,67 et 25,55 mg. ; SO_4H_2 0,02 n 12,15 et 18,06 cm³, soit N % 19,20 et 19,82. Calculé pour $C_{10}H_{10}O_2N_4S_2$, N % = 19,85.

CONCLUSION

Nous avons pu constater au cours de ces recherches :

1° La facilité de préparation des nitriles correspondants par action des amines sur le chlorure de p. cyanobenzène sulfonyle, un excès d'amine ayant toujours suffi à neutraliser l'acide chlorhydrique éliminé sauf pour la β naphtylamine où nous avons opéré en présence de pyridine.

2° La facilité de transformation de ces nitriles en amidines par l'intermédiaire des iminoesters. Nous n'avons pas relevé les points de fusion de ces corps car ils s'altèrent au cours de leur conservation. La constatation a été faite en particulier sur le (N. phényl-p-sulfamido) iminobenzoate d'éthyle dont le point de fusion était de 185° au moment de sa préparation et qui, au bout de trois mois, était tombé à 135°. Seul le (N. éthylène diamine-p-sulfamido) iminobenzoate d'éthyle n'a pas été obtenu à partir du nitrile correspondant par action de l'alcool et de l'acide chlorhydrique secs.

Si la transformation des nitriles en amidines est relativement aisée, un point délicat est l'extraction des amidines, tout au moins en ce qui concerne celles à fonction sulfamide substituée par un reste aliphatique. Nous avons noté, en effet, une différence de solubilité entre les dérivés de cette série et ceux des deux autres séries arylique et hétérocyclique.

Les amidines de la première sont solubles dans l'eau, celles des deux autres séries ne le sont pas ; l'amidine éthylée fait exception et se comporte comme les dérivés des

autres séries. Par contre, le dérivé benzylé présente les caractères des amidines aliphatiques.

3° Pour les amidines des séries aryliques et hétérocycliques, l'extraction est facile. Qu'il y ait ou non cristallisation dans l'alcool ammoniacal le précipité immédiat ou obtenu par évaporation de l'alcool est dissous dans l'eau additionnée d'acide chlorhydrique et les amidines sont précipitées par l'ammoniaque, lavée à l'eau distillée pour éliminer le chlorure d'ammonium.

4° Pour les autres amidines se rapprochant des amidines aliphatiques, le précipité de chlorure d'ammonium est éliminé par filtration et la solution alcoolique évaporée donne le chlorhydrate d'amidine souillé de chlorure d'ammonium, ce dernier étant soluble dans la proportion de 6 pour 1.000 dans l'alcool absolu.

La meilleure méthode nous paraît être la recristallisation dans l'alcool, le chlorhydrate d'amidine est alors obtenu pur.

5° En série aliphatique le point de fusion varie en raison inverse du poids du substituant de la fonction sulfamide. Il n'est pas possible d'établir une règle fixe dans les deux autres séries.

Nous avons pu vérifier la stabilité de ces corps, la solubilité des chlorhydrates dans l'eau et l'alcool, l'insolubilité dans l'éther et les propriétés basiques des amidines. La plupart des composés préparés ou obtenus ont un goût amer très prononcé.

**Composés préparés au cours de ce travail
et non encore signalés à notre connaissance..**

- (1) N. méthyl-p-cyanobenzène sulfamide

$$\text{NC} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2\text{NHCH}_3 \quad (\text{page } 39)$$
- (2) N. éthyl-p-cyanobenzène sulfamide

$$\text{NC} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2\text{NHC}_2\text{H}_5 \quad (\text{page } 41)$$
- (3) N. propyl-p-cyanobenzène sulfamide

$$\text{NC} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2\text{NHC}_3\text{H}_7 \quad (\text{page } 43)$$
- (4) N. allyl-p-cyanobenzène sulfamide

$$\text{NC} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2\text{NHC}_3\text{H}_5 \quad (\text{page } 45)$$
- (5) N. β naphtyl-p-cyanobenzène sulfamide

$$\text{NC} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2\text{NHC}_{10}\text{H}_7 \quad (\text{page } 52)$$
- (6) N. benzyl-p-cyanobenzène sulfamide

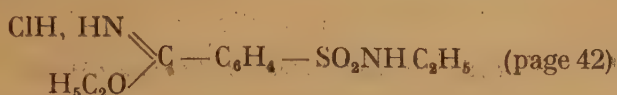
$$\text{NC} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2\text{NHC}_7\text{H}_7 \quad (\text{page } 54)$$
- (7) N. α pyridyl-p-cyanobenzène sulfamide

$$\text{NC} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2\text{NHC}_5\text{H}_4\text{N} \quad (\text{page } 56)$$
- (8) N. α thiazoloyl-p-cyanobenzène sulfamide

$$\text{NC} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2\text{NHC}_3\text{H}_2\text{NS} \quad (\text{page } 59)$$
- (9) Chlorhydrate de (N. méthyl-p-sulfamido) iminobenzoate d'éthyle



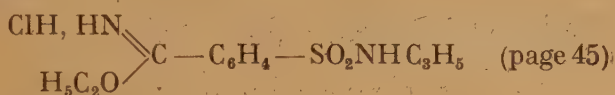
- (10) Chlorhydrate de (N. éthyl-p-sulfamido) iminobenzoate d'éthyle



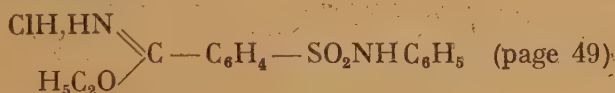
- (11) Chlorhydrate de (N. propyl-p-sulfamido) iminobenzoate d'éthyle



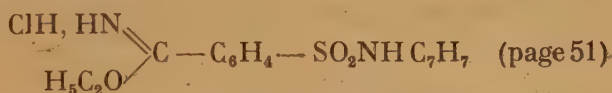
- (12) Chlorhydrate de (N. allyl-p-sulfamido) iminobenzoate d'éthyle



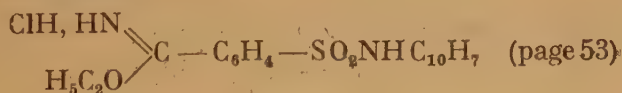
- (13) Chlorhydrate de (N. phényl-p-sulfamido) iminobenzoate d'éthyle



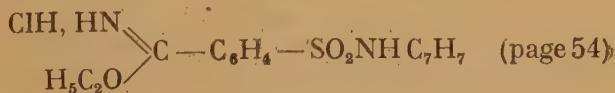
- (14) Chlorhydrate de (N. o. tolyl-p-sulfamido) iminobenzoate d'éthyle



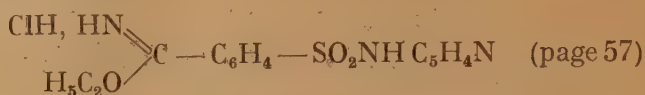
- (15) Chlorhydrate de (N. β naphtyl-p-sulfamido) iminobenzoate d'éthyle



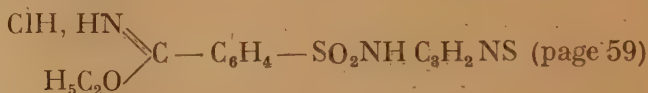
- (16) Chlorhydrate de (N. benzyl-p-sulfamido) iminobenzoate d'éthyle



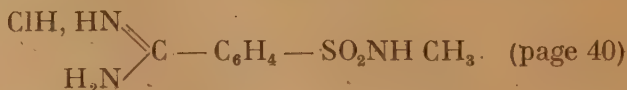
- (17) Chlorhydrate de (N. α pyridyl-p-sulfamido) iminobenzoate d'éthyle



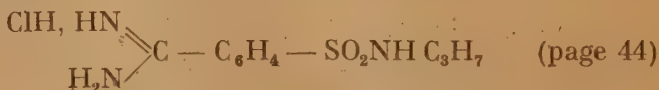
- (18) Chlorhydrate de (N. α thiazolyl-p-sulfamido) iminobenzoate d'éthyle



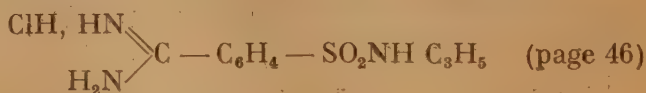
- (19) Chlorhydrate de (N. méthyl-p-sulfamido) benzamidine



- (20) Chlorhydrate de (N. propyl-p-sulfamido) benzamidine



- (21) Chlorhydrate de (N. allyl-p-sulfamido) benzamidine



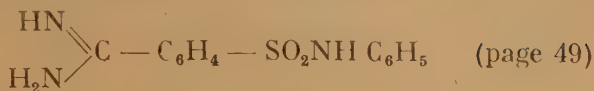
- (22) Chlorhydrate de (N. benzyl-p-sulfamido) benzamidine



- (23) N. éthyl-p-sulfamido benzamidine



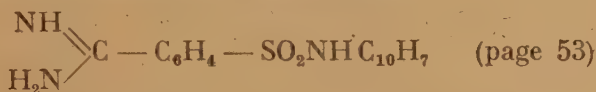
(24) N. phényl-p-sulfamido benzamidine



(25) N. o. tolyl-p-sulfamido benzamidine



(26) N. β naphtyl-p-sulfamido benzamidine



(27) N. α pyridyl-p-sulfamido benzamidine



(28) N. α thiazolyl-p-sulfamido benzamidine



Vu : le Président de la thèse,
R. DELABY.

12 juin 1943

Vu : le Doyen,
A. DAMIENS.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Gilbert GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ADLER S. et RACHMILEWITZ M. (*Ann. trop. méd. Parasitol.*, 1939, **33**, 327).
- (2) ADLER S. et TCHERNOMORETZ I. (*Ann. trop. méd. Parasitol.*, 1939, **33**, 313).
- (3) BAUER H. (*J. Am. chem. Soc.*, 1939, **61**, 613).
- (4) BERNTHSEN A. (*Ann.*, 1876, **184**, 321).
- (5) BODROUX F. et TABOURY F. (*C. R.*, 1919, **150**, 531).
- (6) BOUGAULT J. et ROBIN P. (*C. R.*, 1919, **169**, 979).
- (7) Brevet allemand 362 446 (*Friedlander*, 1921-1925, **14**, 530).
- (8) Brevet allemand 633.084 (Mietzsch et Klarer), *C. A.*, 1936, 7788).
- (9) Brevet allemand 684.945, Brevet autrichien 151.972 (*z.*, 1938, **1**, 2022).
- (10) Brevet américain 2.111.768 (Goissedet et Despois) (*C. A.*, 1938, 3910).
- (11) Brevet américain 2.149.457 (Miescher et Urech) (*C. A.*, 1939, 4379).
- (12) Brevet américain 2.218.490 (Vinnik) (*z.* 1941, **1**, 2178).
- (13) Brevet anglais 500.118, 1939 (*C. A.*, 1929, 5598).
- (14) Brevet anglais 519.136 (Pyman et Cohen) (*z.* 1941, **1**, 800).
- (15) Brevet français 848.175, 1939 (*z.* 1940, **1**, 3179).
- (16) Brevet suisse 210.777, 1940 (*z.* 1941, **II**, 1421).
- (17) BROOM W. A. (*J. Pharm. exp. Thérap.*, 1936, **57**, 81).
- (18) CHOUDHURY A. K. et BASU U. (*Science and Culture*, 1937, **2**, 653) (*C. A.*, 1937, 7411).
- (19) CORNELL E. F. (*J. Am. chem. Soc.*, 1928, **50**, 3311).
- (20) COMSTOCK W. J. et KLEEGER F. (*Am. chem. J.*, 1890, **12**, 495).

- (21) CROSSLEY M. L., NORTHEY E. H. et HULTQUIST M. E. (*J. Am. chem. Soc.*, 1938, **60**, 2217).
- (22) CROSSLEY M. L., NORTHEY E. H. et HULTQUIST M. E. (*J. Am. chem. Soc.*, 1938, **60**, 2225).
- (23) DEGNAN W. M. et POPE F. B. (*J. Am. chem. Soc.*, 1940, **62**, 1960).
- (24) DOMAGK G. (*Deut. med. Wochschr.*, 1935, **61**, 250).
- (25) DOMAGK G. (*Angew chem.*, 1935, **48**, 657).
- (26) DROZDOV N. S. et STAVROVSKAYA, V. I. (*Compt. rend. acad. sci. U. R. S. S.*, 1939, **23**, 61) (*C. A.*, 1933, 8914).
- (27) EASSON A. P. T. et PYMAN F. L. (*J. chem. Soc. Lond.*, 1931, **134**, 2991).
- (28) FELDHOFF R. A. (*Pharm. Ztg.*, 1929, **74**, 756).
- (29) FOSBINDER J. R. et WALTER L. A. (*J. Am. chem. Soc.*, 1939, **61**, 2032).
- (30) GANAPATI K. (*J. Ind. chem. Soc.*, 1938, **15**, 525).
- (31) GAUTIER A. (*C. R.*, 1867, **65**, 472).
- (32) GELMO P. (*J. prkt. chem.*, 1908 (2), **77**, 374).
- (33) GERHARDT C. (*Ann. chim. et phys.*, 1858 (3), **53**, 303).
- (34) GIRAUD P. (Communication faite à la Société de Médecine de Marseille, 25 mars 1942). (Ap. Révol., thèse médecine, Marseille, 1942).
- (35) GIRAUD P., BERNARD et REVOL P. (*Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris*, 6 février 1942).
- (36) GLEY P. et GIRARD A. (*Press. méd.*, 1936, **44**, 1775).
- (37) GRAY H. W., BUTTLE G. A. H. et STEPHENSON D. (*Biochem., J.*, 1937, **31**, 724).
- (38) HANTZSCH A. (*Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1931, **64**, 667).
- (39) HILL J. A. et RABINOWITZ I. (*J. Am. chem. Soc.*, 1926, **48**, 732).
- (40) HOFMANN A. W. (*C. R.*, 1858, **47** 352).
- (41) HOFMANN A. W. (*C. R.*, 1866, **62**, 729).
- (42) JOSHI S. P., KHANOLKAR A. P. et WHEELER T. S. (*J. chem. Soc. Lond.*, 1936, **1**, 793).
- (43) KING H., LOURIE E. M. et YORKE W. (*Lancet*, 1937, **233**, 1360).
- (44) KIRSANOW A. et IWASTCHENKO I. (*Bull. Soc. Chim. France*, 1935 (5), **2**, 1944).

- (45) KIRSANOW A. et POLIAKOWA I. (*Bull. Soc. chim. France*, 1936 (5), **3**, 1600).
- (46) KNORR A. (*Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1917, **50**, 229).
- (47) KOLLOFF H. G. (*J. Am. chem. Soc.*, 1938, **60**, 950).
- (48) KÜHN R. (*Ang. chem.*, 1942, **20**, 1).
- (49) LAMB I. D. et WHITE A. C. (*J. chem. Soc. Lond.*, 1939, **2**, 1253).
- (50) LANDER D. G. (*J. chem. Soc. Lond.*, 1900, **77**, 736).
- (51) LAUNOY L. et LAGODSKI H. (*Bull. Soc. Pathol. exotique*, 1940, **33**, 320).
- (52) LEVADITI C. et VAISMAN A. (*C. R. Soc., biol.*, 1935, **119**, 947).
- (53) LEVADITI C. et VAISMAN A. (*C. R. Soc. biol.*, 1935, **120**, 1077).
- (54) LOSSEN W. (*Ann.*, 1891, **265**, 138).
- (55) LOTTERMOSER A. (*J. prkt. chem.*, 1896, (2), **54**, 113).
- (56) LOURIE E. M. et YORKE W. (*Ann. trop. Med. Parasitol.*, 1939, **33**, 289).
- (57) MANGINI A. (*Boll. sci. Fac. chim. ind.* 1940, 127), (z. 1940, II, 1580).
- (58) MANGINI A. (*Atti. R. Accad. Italia* 1940 (7), **1**, 457).
- (59) MATSUI M. (*Mem. Coll. Kyoto Univ.*, 1910, **2**, 397), (z. 1911, I, 981).
- (60) MILLER E., SPRAGUE J. M., KISSINGER L. W. et Mc BURNEY L. F. (*J. Am. chem. Soc.*, 1940, **62**, 2099).
- (61) MORREN H. et LEHMANN R. (*J. pharm. Belg.*, 1942, **1**, 127).
- (62) MORREN H. et LEHMANN R. (*J. pharm. Belg.*, 1939, **2**, 955).
- (63) NARASIMHA RAO P. L. (*J. Ind. chem. Soc.*, 1940, **17**, 227).
- (64) NITTI F. et BOVET D. (*C. R. Soc., biol.*, 1936, **202**, 122).
- (65) NOYES W. A. (*Am. chem. J.*, 1885-86, **7**, 147).
- (66) PHILLIPS A. M. (*J. chem. Soc. Lond.*, 1941, **9**).
- (67) PINNER A. et KLEIN F. (*Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1877, **10**, 1889).
- (68) PINNER A. et KLEIN F. (*Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1878, **11**, 6).
- (69) PINNER A. (*Die Imidoäther und ihre Derivate*, 1892, Berlin, Robert OPPENHEIM (Gustav SCHMIDT), **2**, 52, 86, 152).
- (70) POULSSON E. (*Lehrbuch der Pharmakologie Für Ärzte und Studierende*, 1934, Leipzig, 103 et 540).

- (71) REMSEN I. (*Ann.*, 1875, **178**, 275).
 - (72) REMSEN I., HARTMANN R. N. et MUCKENFUSS A. M. (*Am. chem. J.*, 1896, **18**, 150).
 - (73) REVOL P. (Thèse médecine, Marseille, 1942).
 - (74) SCHMIDT E. (*Ber. dtsch. chem., Ges.*, 1914, **47**, 2546).
 - (75) STEINKOPF W. et MALINOWSKI W. (*Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1911, **44**, 2898).
 - (76) STIEGLITZ J. (*Am. chem. J.*, 1899, **21**, 101).
 - (77) STIEGLITZ J. et Mc KEE R. H. (*Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1899, **32**, 1494).
 - (78) STRECKER A. (*Ann.*, 1857, **103**, 325).
 - (79) TAFEL J. et ENOCH C. (*Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1890, **23**, 103).
 - (80) TREFOUËL J. et M^{me}, NITTI F. et BOVET D. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1937, **58**, 30).
 - (81) TREFOUËL J. et M^{me}, NITTI F. et BOVET D. (*Presse Méd.*, 1937, **45**, 839).
 - (82) TUDA KYOSUKE, ITIKAWA ZENTARO et SO DOSHO (*J. Pharm. Soc. Japan*, 1939, **59**, 213), (*C. A.*, 1939, 8201).
 - (83) WALLACH O. (*Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1875, **8**, 299).
 - (84) WALLACH O. (*Ann.*, 1876-77, **184**, 1).
 - (85) WALLACH O. (*Ann.*, 1882, **214**, 234).
 - (86) WALLACH O. (*Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1882, **15**, 208).
 - (87) WALLACH O. et HOFFMANN M. (*Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1875, **8**, 1567).
 - (88) VON WALTHER R. et GROSSMANN A. (*J. prakt. chem.*, 1908, (2) **78**, 478).
 - (89) WEBSTER G. L. et POWERS L. D. (*J. Am. chem. Soc.*, 1938, **60**, 1553).
 - (90) ZIEGLER K. et OHLINGER H. (*Ann.*, 1932, **495**, 84).
 - (91) ASHLEY J. N., BARBER H. J., EWINS A. J., NEWBERY G. et SELF A. D. H. (*J. chem. Soc. Lond.*, février-1942, p. 103-116). Ap « Pharmacie, produits pharmaceutiques » (Bulletin documentaire avril 1943, I, 4, p. 97 D).
-

020. — Imp. Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris (N° 31.0939). — 7-43.
